IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA ED IGIENE

FONDATO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI FRANCESCO DURANTE

SEZIONE MEDICA

Diretta dal Prof. VITTORIO ASCOLI

Vol. XXX — Anno 1923

ROMA

N. 14 — Via Sistina — N. 14

1923

COLLABORATORI EFFETTIVI

DELLA

SEZIONE MEDICA

Volume XXX (1923)

Albano dott. Giovanni, Reparto Urologico del Policlinico «G. B. Morgagni» in Roma. Pag. 383.

Ancona dott. Giacomo, Istituto di Patologia speciale medica, Firenze. Pag. 45.

Ascoli prof. Vittorio, direttore della Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 482.

Auricchio dott. Luigi, assistente nell'Istituto di Clinica pediatrica della R. Università di Napoli. Pag. 25.

Baccarani dott. Umberto, libero docente, direttore e medico primario dell'Ospedale Civile «Umberto I», Ancona. Pag. 353.

Bacciehetti dott. Antonio, assistente nella R. Clinica pediatrica dell'Università di Padova. Pag. 505.

Baldari dott.ssa Libera, assistente volontaria nella Clinica pediatrica della Regia Università di Roma. Pag. 420.

Benedetti dott. Piero, assistente nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Bologna. Pag. 135.

Borgherini dott. Alessandro, libero docente, Padova. Pag. 165.

Breccia dott. Gioacchino, libero docente, Genova. Pag. 89.

Cassuto dott. Augusto, Clinica chirurgica della R. Università di Roma. Pag. 413.

Condorelli dott. Luigi, assistente nell'Istituto di patologia medica della R. Università di Roma. Pag. 397.

Corda dott. Luciano, assistente nell'Istituto d'Igiene della R. Università di Siena. Pag. 610.

Corradi dott.ssa Alba, R. Istituto di clinica medica dell'Università di Roma. Pagina 573.

Dalla Volta dott. Alessandro, assistente nell'Istituto di clinica medica della R. Università di Bologna. Pag. 135.

D'Allocco dott. Orazio, libero docente, Ospedale Umberto I di Fermo. Pag. 207.

De Sanctis dott. Carlo, assistente nella Clinica delle malattie nervose e mentali della R. Università di Roma. Pag. 287.

De Sanctis-Monaldi dott. Tullio, assistente volontario nell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma. Pagina 33.

Diena dott. Giuseppe, Clinica medica generale della R. Univ. di Torino. Pag. 256.

Di Mattei dott. Pietro, aiuto nell'Istituto di Farmacologia sperimentale della R. Università di Roma. Pag. 221.

Ferraro dott. Armando, capitano medico, assistente militare nella R. Clinica per le Malattie nervose e mentali della R. Università di Sassari. Pag. 127.

Fumarola dott. Gioacchino, libero docente, aiuto nella Clinica per le malattie nervose e mentali della R. Università di Roma. Pag. 218.

Germani dott. Aurelio, medico primario nell'Ospedale Civile di Gallarate. Pag. 624.

Ghiron prof. Mario, libero docente, R. Istituto di Clinica medica di Roma. Pagine 317, 361.

Marginesu dott. P aiuto nell'Istituto d'Igiene della R. Università di Siena. Pagina 610.

Marchiafava sen. Ettore, professore emerito di anatomia patologica presso la R. Università di Roma. Pag. 1.

Mino dott. Prospero, assistente volontario nell'Istituto di Clinica medica della Regia Università di Torino. Pag. 533.

Nazari prof. Alessio, libero docente, aiuto presso l'Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Roma. Pag. 1.

Nuvoli dott. Umberto, assistente nell'Istituto di Radiologia ed Elettroterapia della R. Università di Roma. Pag. 485.

Parisi dott. Ennio, tenente medico nell'Ospedale Coloniale «G. De Martino», Mogadiscio. Pag. 514.

Paterni dott. Ludovico assistente volontario dell'Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Roma. Pagina 543.

Petragnani dott. Gianni, libero docente, aiuto nel R. Istituto di Igiene di Firenze. Pag. 70.

Pirondini dott. Eugenio, libero docente, direttore del Reparto Urologico del Policlinico «G. B. Morgagni» in Roma. Pagina 383.

Pisani dott. Domenico, assistente nella Clinica per le malattie nervose e mentali della R. Università di Roma. Pagg. 101, 287, 437, 452.

Pontano dott. Tommaso, libero docente, medico primario negli Ospedali di Roma, aiuto onorario nell'Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma. Pagg. 269, 425.

Reitani dott. Ugo, capitano medico nell'Ospedale Coloniale «G. De Martino», Mogadiscio. Pag. 514.

Sabatini dott. Luigi, Istituto di Clinica pediatrica della R. Università di Roma. Pag. 598.

Ronchi dott. Armando, Clinica pediatrica della R. Università di Roma. Pag. 528.

Salmoni dott. Guido, medico primario nell'Ospedale Civile «Baratto», Schio. Pagina 8.

Santangelo dott. Giuseppe, assistente nella Clinica per le malattie nervose e mentali della R. Università di Roma. Pagine 143, 445.

Silvestri dott. Silvestro, aiuto nell'Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma. Pag. 601.

Tomaselli dott. Andrea, libero docente, assistente nella Clinica medica della Regia Università di Catania. Pag. 569.

Trenti dott. Enrico, assistente nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pagg. 300, 336.

Vanni dott. Vittorio, assistente nell'Istituto di patologia medica della R. Università di Roma. Pagg. 330, 629.

Vegni dott. Remo, assistente ordinario nella Clinica medica generale della R. Università di Siena. Pag. 195.

Zuccòla dott. Pier Francesco, libero docente, medico primario nell'Ospedale Civile di Cuneo. Pag. 239.

Indice alfabetico delle memorie originali pubblicate nell'anno 1923 sulla

Sezione Medica del " POLICLINICO "

Volume XXX (1923)

MEMORIE ORIGINALI.

RIVISTE SINTETICHE E CRITICHE.

NOTE BIBLIOGRAFICHE.

Anno XXX Roma, 1° Gennaio 1923 Vol. XXX-M (fasc. 1)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
DIRETTA DAL
Prof. VITTORIO ASCOLI
Direttore della R. Clinica Medica di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o le conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

La malattia di Take Jonesco (Aortite ulcerosa tifica)

Prof. E. Marchiafava e prof. A. Nazari.

Abbiamo creduto d'indicare col nome del grande statista rumeno la singolare malattia che ne ha determinata la morte, e che non è stata prima d'ora descritta come complicazione dell'ileotifo.

Take Jonesco, che fino all'età di 62 anni aveva sempre goduto di una buona salute, poichè, all'infuori di una lieve e transitoria debolezza organica nella prima giovinezza, di un lieve attacco appendicolare e di una lieve influenza, non aveva avuto altra malattia, ammalò a Taormina, senza prodromi, il 25 marzo 1922 con febbre intermittente quotidiana, che non superava i 38°, accompagnata da diarrea e da inappetenza con lingua patinosa. Perdurando immutati questi sintomi, che non permettevano ancora ai medici locali di formulare una diagnosi, la sua elettissima consorte, spinta da un triste presentimento, che non l'abbandonò mai in tutto il corso della malattia, nemmeno quando sembrava che questa volgesse alla guarigione, volle trasportarlo a Roma, dove fu da noi visitato per la prima volta il giorno 4 aprile. Il risultato completamente normale dell'esame obbiettivo, i disturbi della funzione intestinale, e sopratutto l'avere raccolto il dato anamnestico che l'infermo 9 giorni prima di ammalare aveva mangiato a Napoli due ostriche, ci fece sospettare trattarsi d'infezione tifosa, e ci indusse ad eseguire la sierodiagnosi, che diede

risultato nettamente positivo. L'infermo fu trasportato dall'albergo nella casa di salute per esservi convenientemente curato.

Fino al 7 aprile, cioè al termine del 2° settenario, la febbre conservò il carattere iniziale di intermittente quotidiana, superando i 38° soltanto negli ultimi due giorni (v. tabella termometrica). Il sensorio era completamente libero, il polso variabile fra 80 e 90, le respirazioni fra 20 e 22, la lingua leggermente patinosa. Nelle 24 ore tre o quattro scariche diarroiche senza caratteri speciali. L'analisi chimico-microscopica delle urine diede risultato normale.

All'inizio del 3° settenario la curva termica cominciò ad ascendere, e mutò il suo tipo da intermittente in continua remittente, raggiungendo e superando rapidamente i 39°, toccando anche i 40°, senza discendere al disotto dei 38°. Con questi caratteri la temperatura si mantenne fino al 21 aprile, fine del 4° settenario. In questo periodo del 3° e del 4° settenario il sensorio, che si era mantenuto libero, si andò offuscando fino ad aversi uno stato veramente tifoso, nel quale periodi di lucidità si alternavano con periodi di sonnolenza e di stupore, e, dal 21° al 24° giorno di malattia con stato di agitazione e con delirio di persecuzione. Anche il sonno era agitato da sogni tormentosi quasi continui. Questo grave stato di agitazione durò soltanto 4 giorni. Il polso variò fra 100 e 120, il respiro fra 22 e 28. Il ventre era tumido e meteorico con borborigmi quasi continui, e frequenti emissioni di gaz e di feci liquide, spesso involontarie. Nonostante la completa anoressia si potè continuare anche in questo periodo di maggiore gravità una sufficiente alimentazione liquida e una abbondante somministrazione di acqua. In 21ª giornata si ebbe una copiosa eruzione di roseola sull'addome e sulle parti inferiori del torace. La milza non fu mai palpabile, e l'esame obbiettivo non rivelò mai alcuna alterazione a carico degli organi interni. La diuresi diminuì alquanto, ma i caratteri delle urine si conservarono normali, salvo una leggerissima albuminuria, senza o con scarsissimi cilindri ialini, e una batteriuria bacillare, che durò circa 15 giorni, e cedette all'uso dell'urotropina e dell'elmitolo. L'inizio della minzione era spesso leggermente stentato e accompagnato da lieve bruciore uretrale, senza che il reperto microscopico del sedimento urinario rivelasse traccia di fenomeni infiammatori a carico delle vie urinarie.

In questo grave periodo della malattia, durante il quale l'infermo fu visitato in un consulto dal prof. A. Murri, facemmo una cura sintomatica unendo all'idroterapia la somministrazione di urotropina e di fermenti lattici, e si praticarono iniezioni ipodermiche di olio canforato.

A cominciare dal 21 aprile, ultimo giorno del 4° settenario, la temperatura prese gradatamente a discendere, e tale discesa continuò fino agli ultimi giorni del 5° settenario, raggiungendo i 37°,3 e per brevi ore anche l'apiressia completa. Si aveva contemporaneamente un rapido miglioramento fino alla scomparsa completa di tutti i sintomi nervosi e intestinali, una notevole poliuria e il ritorno del polso a una frequenza, che raramente raggiungeva i 90, in modo da farci sperare in una prossima convalescenza, speranza alla quale nessun fatto nuovo ci fece sembrare giustificato rinunziare durante i tre settenari seguenti 5°, 6° e 7°, durante i quali la temperatura febbrile riprese un andamento intermittente quotidiano, con un massimo che solo in due o tre giornate toccò i 38°, non superando nelle altre i 37°,8.

In questo periodo di decrescenza della malattia ci fu molto gradito di avere con noi per alcune settimane l'eminente chirurgo rumeno prof. Thoma Jonesco, fratello dell'illustre infermo, e il medico di questo, Dottore Dimitri Jonescu, professore di Clinica Medica a Bukarest. Quest'ultimo si associò a noi nella cura, e fu sempre tra noi la più perfetta intesa nella valutazione dei sintomi e nelle indicazioni terapeutiche. L'uno e l'altro a breve distanza di tempo ci lasciarono per ritornare a Bukarest, quando l'infermo sembrava essere sulla soglia della convalescenza.

Il 15 maggio, 52ª giornata di malattia, la temperatura tornò ad elevarsi, e all'elevazione termica corrispose l'inizio di una sindrome dolorosa, vagamente accennata da alcuni giorni, che vedemmo poi dominare tutto l'ulteriore decorso della malattia. La temperatura si mantenne febbrile fino alla fine, con un tipo irregolare, per alcuni giorni intermittente, per alcuni altri continua remittente, preceduta talora da brivido, superando solo in quattro giornate i 39° e raggiungendo una sola volta i 40°. La sindrome dolorosa, a cui abbiamo accennato, cominciò nella regione anteriore inferiore dell'addome. I dolori si risvegliavano dapprima soltanto nei movimenti, si esacerbavano nella defecazione e alla palpazione, e avevano sede nella metà inferiore del muscolo retto anteriore di sinistra, in molto minor grado in quello di destra, e più verso la loro inserzione al pube. Il retto anteriore di sinistra reagiva alla palpazione con un certo grado di difesa. Dai muscoli retti i dolori si diffusero nei giorni successivi alla regione pubica, alle regioni iliache, alle coscie, specialmente alla sinistra nella sua regione anteriore, e alla regione lombare della colonna vertebrale, e vi si mantennero, variando d'intensità nelle varie sedi, sempre forti e continui con esacerbazioni vespertine. Il paziente se ne lamentava con stoica tranquillità, identificandone esattamente il carattere gravativo e la sede, dicendo che, se fossero durati come in certi momenti, meglio sarebbe stato finirla gettandosi dalla finestra. All'infuori dei dolori, nonostante la febbre, che lo preoccupava come esponente del durare della malattia, diceva di sentirsi bene. Il sensorio era perfettamente libero, perfetta la lucidità della mente, tornato l'appetito verso i cibi, che furono sempre mantenuti semiliquidi, normali le funzioni intestinali, aumentata la diuresi fino ad una vera poliuria (2000-2700 cmc.), con urine normali salvo la leggera albuminuria non dosabile. Solo il 25 maggio in un'unica minzione si ebbe una lievissima ematuria, e il 23 e il 31 maggio in altre due minzioni isolate l'ammalato emise di nuovo urine torbide con scarsissima quantità di sangue e con qualche piccolissimo fiocchetto muco-purulento. Queste minzioni erano state precedute, e furono seguite immediatamente da altre minzioni di urine completamente limpide e normali. Il polso, colla comparsa dei dolori, cominciò ad aumentare di frequenza, e oscillò fra 90 e 108 fino alla fine della malattia.

L'esame morfologico del sangue rivelò soltanto una lieve leucocitosi mista prevalentemente polinucleare.

Il giorno 31 maggio il paziente fu visitato con noi dai colleghi prof. Vittorio Ascoli e prof. Raffaele Bastianelli, i quali confermarono il reperto assolutamente normale dell'esame obbiettivo, all'infuori della dolorabilità alla palpazione delle ossa del bacino e degli arti inferiori. Dipoi il prof. Ascoli tornò alcune volte a visitare in completo accordo con noi, l'infermo, fino a tre giorni prima della sua morte.

Le emoculture, eseguite il giorno 5 giugno dal prof. Sampietro, diedero risultato del tutto negativo per il bacillo del tifo e per altri germi.

La malattia colla penosa e snervante uniformità del suo quadro di febbre e di dolori sempre nelle stesse regioni continuò così fino alla morte, che avvenne improvvisamente in 89ª giornata di malattia. Alla consueta visita delle 7 del mattino il giorno 21 giugno trovammo l'infermo nelle identiche condizioni dei giorni precedenti, dopo una notte abbastanza tranquilla, nella quale i dolori, come abitualmente, non gli avevano impedito di dormire. Anche il singhiozzo, del quale soffriva a intervalli da circa una settimana, era quasi completamente scomparso. La temperatura era di 37°,6, il numero delle pulsazioni 96, quello delle respirazioni 20. L'esame obbiettivo dei vari organi e specialmente dell'addome non rivelava nulla di notevole. La quantità delle urine nelle ultime 24 ore era stata di 2000 cc.

Un'ora dopo questa visita fummo urgentemente richiamati. Il suo fido infermiere (Beppo Di Tullio) ci raccontò che mentre l'infermo attendeva passivamente alla consueta toletta del mattino, dopo avere avuta una defecazione normale, si era lamentato improvvisamente di un fiero dolore nella metà sinistra dell'addome fino alla regione cardiaca, accompagnato da cianosi del volto, seguita da subitaneo pallore, da sudore freddo e da notevole debolezza del polso, che era divenuto frequentissimo e appena percettibile. L'infermiere applicò un termoforo sulla regione dolente, e fece un'iniezione d'etere e due iniezioni d'olio canforato, che sembrarono procurare qualche sollievo all'infermo. Noi lo trovammo giacente immobile, semiassiso sul letto, profondamente pallido, col volto cosparso di goccioline di sudore, colle labbra e colle unghie leggermente cianotiche, con un notevole acceleramento del polso (130), divenuto filiforme, e del respiro (38). Con debole voce ci disse che nel suo organismo doveva essersi verificato qualcosa di nuovo e di straordinario, e ci descrisse il dolore, che lo aveva improvvisamente colpito, paragonandolo ad una freccia che, partita dal bacino a sinistra, gli era salita fin sotto il cuore, dove si era arrestata. Praticammo ancora qualche iniezione di caffeina e di olio canforato, e somministrammo l'ossigeno. Il respiro da frequente e superficiale divenne raro e profondo; il polso continuò ad indebolirsi, le estremità si raffreddarono, e alle ore 10 la nobilissima vita di Take Jonesco si spegneva placidamente.

Il genere della morte improvvisa venne ad aggiungere un nuovo quesito al problema diagnostico attorno al quale si era per oltre un mese con cura affettuosa e devota affaticata la nostra mente di medici.

A quale causa era dovuta la persistenza della febbre oltre il 6° settenario, quando i sintomi tifosi erano completamente scomparsi, e quando l'infermo sembrava già prossimo alla convalescenza? A quale causa erano dovuti i fieri, profondi ed oscuri dolori della regione inferiore dell'addome, del bacino e degli arti inferiori, specialmente a sinistra? Quale causa aveva determinata l'improvvisa paralisi cardiaca terminale?

La scarsità dei sintomi obbiettivi non permetteva di rispondere che con ipotesi a tali quesiti. La ripresa della febbre, quando la malattia pareva volgere alla convalescenza, poteva essere spiegata colla persistenza della stessa infezione tifosa oppure con un'infezione d'altra natura, sia da piogeni, sia

tubercolare, svoltasi durante l'infezione tifosa; nell'un caso e nell'altro con localizzazione non determinabile, probabilmente addominale o pelvica, con minor grado di probabilità renale o endocarditica. È inutile insistere sulla valutazione degli scarsi sintomi, che risultano dalla storia clinica, e che rendevano più o meno probabile ciascuna di queste ipotesi. Prevaleva in noi il convincimento della persistenza della infezione tifosa con localizzazione clinicamente non determinabile nell'addome o nella pelvi.

Il quadro della morte improvvisa, che fu quello della morte per la rottura di un aneurisma, anzichè quello della morte per insufficienza acuta del cuore, fece d'un tratto risorgere nella nostra mente l'ipotesi clinica dell'esistenza di un aneurisma dell'aorta, che avevamo già ventilata ed abbandonata per mancanza di prove nel decorso della malattia, affine d'interpretare la sindrome dolorosa che ne aveva dominato il quadro assieme alla febbre.

L'autopsia, da noi richiesta e subito concessa dalla Vedova desolata e dalle Autorità diplomatiche Rumene, ci ha dato con un reperto singolarissimo la sicura interpretazione del quadro clinico, che aveva presentato difficoltà insormontabili, e che sarebbe altrimenti rimasto oscuro.

Il risultato dell'autopsia, limitata alle due cavità toracica e addominale, fu il seguente: Cadavere in stato d'incipiente putrefazione. Stato di nutrizione buono, salvo un leggero dimagramento. Visceri addominali in posizione normale. Sierosa peritoneale, viscerale e parietale normale. Fegato e milza non debordanti. Intestino ceco leggermente dilatato con appendice vermiforme normale, fissata in tutta la sua estensione alla parete posteriore del ceco per aderenze connettivali. Anche l'intestino ileo presentava a circa 20 cm. dalla valvola ileocecale, per un tratto circoscritto, aderenze connettivali col sigma colico. Nella cavità peritoneale non era contenuto liquido. Spostando verso destra il pacchetto intestinale il peritoneo parietale posteriore appariva sollevato e disteso da un'abbondante raccolta sanguigna, che si estendeva dalla fossa iliaca fin sotto il diaframma circondando il rene (ematoma retroperitoneale e perirenale). Visceri toracici in posizione normale. Polmoni liberi salvo una limitatissima e lieve aderenza connettivale in corrispondenza dell'apice sinistro. Sierose pleuriche e pericardica normali. Cuore di volume normale. Grasso sottoepicardico in quantità di poco superiore alla media. Estesa chiazza tendinea sull'epicardio della superficie anteriore del ventricolo destro. Pochissimo sangue disciolto e in piccola parte raggrumato nelle cavità cardiache. Miocardio ed endocardio parietale e valvolare normali, salvo alcune piccole chiazze di aterosclerosi degenerativa dell'endocardio della mitrale e delle semilunari aortiche. Chiazza di aterosclerosi iperplasica dell'aorta ascendente a circa un centimetro e mezzo al disopra dell'inserzione delle valvole semilunari, delle dimensioni di 1 cm. per cm. 1,5, disposta trasversalmente. Orifici d'origine delle arterie coronarie normali; le stesse arterie presentavano nel loro decorso un medio grado di aterosclerosi degenerativa senza restringimento apprezzabile del loro lume. Polmoni leggermente enfisematosi. Fegato normale. Milza leggermente aumentata di volume (cm. 13 × cm. 7) di apparenza normale, con follicoli malpighiani bene visibili. Pancreas normale. Stomaco e intestino normali. Nell'ultima porzione dell'intestino ileo la mucosa appariva leggermente depressa in corrispondenza delle placche del Peyer e dei follicoli solitari, che erano di colorito scuro. Vescica, prostata e organi genitali nor-

mali. L'aorta fu dovuta dissecare assieme all'ematoma e al rene sinistro che n'era ravvolto. In tale dissezione si riscontrò un'aderenza anormale dell'aorta stessa col corpo della terza vertebra lombare, senza erosione di questo, e si aprì una cavità di aspetto aneurismatico, dalla cui apertura fecero sporgenza masse trombotiche. Aperta longitudinalmente la parete anteriore dell'aorta si notarono nella regione dell'arco alcune poche chiazze di aterosclerosi nello stadio iperplastico e degenerativo. Le stesse placche si trovarono in un numero minore nell'aorta toracica, alquanto più numerose nell'aorta addominale con alcune depressioni cicatriziali. A circa un centimetro al disopra della biforcazione (vedi figura nel testo) appariva sulla superficie interna posteriore dell'aorta una perdita di sostanza di figura rotondeggiante, leggermente ovalare, del diametro di circa cm. 2,5, con margini irregolarmente dentellati e frastagliati, dai quali sporgevano piccoli lembi d'intima risparmiati dal processo, che aveva distrutto le tonache sottostanti. Tale apertura immetteva in una cavità aneurismatica della grandezza di un piccolo uovo di gallina, con pareti sottili, ripiena parzialmente di trombi fibrino-cruorosi relativamente recenti, con superfici ondulate. A sinistra, in vicinanza della colonna vertebrale, era avvenuta una lacerazione della parete del sacco aneurismatico, dalla quale aveva avuto origine l'ematoma retroperitoneale.

La diagnosi anatomo-patologica fu di aortite ulcerosa addominale con formazione di aneurisma; rottura di questo e consecutivo ematoma retroperitoneale e perirenale a sinistra.

Le sezioni microscopiche dei margini dell'ulcerazione aortica, eseguite per congelazione e colorate con vari metodi, dimostrarono trattarsi di una aortite ulcerosa acuta (Fig. 1), rivelando nello spessore delle tonache dell'arteria, e a preferenza della media e dell'avventizia, una ricca infiltrazione di leucociti neutrofili a nucleo polimorfo, in parte diffusa, in parte in forma di focolai circoscritti di varia grandezza, quasi piccoli ascessi (Fig. 2 e 3). Da tali infiltrazioni appariva dissecata l'intima, che sporgeva, in forma di lembi frastagliati, dal margine dell'ulcerazione costituito dal tessuto della media necrotico. La parete del piccolo sacco aneurismatico, che si continuava coll'avventizia, appariva costituita da tessuto connettivo giovane anch'esso, riccamente infiltrato di leucociti polinucleati. Nello spessore del tessuto necrotico della media le colorazioni coi metodi di Löffler e di Gram misero in evidenza numerosi accumuli di varia grandezza e di varia forma di bacilli, aventi i caratteri morfologici e di colorazione (Gram non resistenti) e la disposizione che presentano ordinariamente nella milza e nelle glandole linfatiche i bacilli del tifo (Fig. 4). L'aspetto dei tessuti aortici in corrispon-

denza degli accumuli bacillari, per la necrosi degli elementi e per l'infiltrazione leucocitaria, ricordava l'aspetto dei tessuti endocardici nell'endocardite acuta ulcerosa. Anche senza l'identificazione culturale dei germi, il reperto batterioscopico e isto-patologico ci autorizzava a ritenere di natura tifica il processo di aortite acuta ulcerosa.

L'arterite acuta infettiva (meso- e peri-arterite) dell'aorta o di altre arterie con varia etiologia e con varia patogenesi, con o senza formazione di aneurisma, con o senza rottura, è stata descritta dopo Eppinger da pochi altri autori: Buday, Le Gendre et Beaussinat, Simenonds, v. Kahlden, A. F. Koch, Ling, Gambaroff, Vanzetti, come complicazioni di varie infezioni, ma non era stata descritta prima d'oggi come complicazione specifica dell'infezione da bacillo del tifo. Gambaroff propone la seguente divisione, secondo la loro genesi, di questi speciali processi distruttivi di natura infettiva della parete dell'aorta e specialmente della tonaca media con formazione di aneurisma o con rottura:

1° Per attecchimento diretto di un processo infiammatorio dalle parti vicine.

2° Per infezione linfogena delle parti vicine (p. es. nella pericardite o nell'ascesso mediastinico, ecc.).

3° Per infezione ematogena per la via dei vasa vasorum.

La relativa integrità dell'intima rispetto alle gravi alterazioni infiammatorie e necrotiche della media e dell'avventizia, la localizzazione bacillare nella media, l'assoluta mancanza di processi infiammatori nelle parti vicine, ci fanno ritenere che la patogenesi del nostro caso sia stata per infezione ematogena, cioè per la via dei vasa vasorum.

Non occorre insistere per dimostrare come il reperto anatomo-patologico ci abbia data la spiegazione completa del quadro clinico. Esaurito il processo tifoso coll'ordinaria localizzazione intestinale, insorse l'aortite ulcerosa tifica, al pari di un'endocardite ulcerosa, la quale fu la causa unica della persistenza della febbre; e colla formazione dell'aneurisma provocò la sindrome dolorosa addominale e degli arti inferiori specialmente di quello di sinistra, e colla rottura dell'aneurisma determinò la morte improvvisa.

La sindrome dolorosa descritta con sede prevalente nel bacino, e nelle coscie, specialmente a sinistra, che ha durato 36 giorni, può essere considerata come uno stato di *angina abdominis inferior*, con crisi di esacerbazione, nelle quali il dolore raggiungeva intensità così insopportabili da far desiderare la morte. Per la genesi del dolore nelle regioni descritte, la sede della aortite ulcerosa e del piccolo aneurisma induce a ritenere che la irritazione del plesso aortico addominale inferiore, provocata dall'infiammazione periaortica e dalla compressione, fosse trasmessa, per le fibre centripete, oltre i gangli, ai centri nervosi e, analogamente a ciò che avviene nell'*angina pectoris*, venisse sentita come dolore nei territori di distribuzione di quei nervi di senso, che con le dette fibre centripete del simpatico si incontrano negli stessi segmenti spinali, cioè dei rami sensitivi delle radici lombari.

Non si poteva desiderare dall'anatomia-patologica maggior luce sulle cause e sull'andamento dell'ultima oscura fase della malattia.

II.

OSPEDALE CIVILE BARATTO - SCHIO

Sul valore clinico della reazione di M. Weisz,
in particolare nella febbre tifoide

per il dott. GUIDO SALMONI, medico primario.

Fino dal 1913 ho eseguito numerose ricerche sulla reazione del permanganato di potassio nelle orine, proposta nel 1907 dal Weisz, sperimentandola in casi di tubercolosi polmonare, di febbre tifoide, di altri processi infettivi, di malattie diverse e in individui sani. Nel resoconto Ospedaliero dell'anno 1913 ne riferii brevemente le conclusioni, che mi credetti autorizzato a trarne, nei termini seguenti: «Nella tubercolosi polmonare al 1° e 2° stadio la reazione di Weisz suole essere negativa, in quella avanzata è molto frequente, ma non costante, chè l'ho trovata negativa anche in casi gravissimi seguiti a breve distanza da morte. Con una certa costanza l'ho trovata positiva nella febbre tifoide, nella quale eseguii in pari tempo la diazoreazione di Ehrlich: sebbene in qualche caso la reazione di M. Weisz fu positiva, mentre riuscì negativa quella di Ehrlich (il fatto inverso non mi è mai occorso), pure i risultati dell'una e dell'altra si mostrarono il più delle volte concordi». E giudicai allora la reazione di Weisz superiore a quella di Ehrlich, sia per la maggior semplicità di tecnica, sia per il fatto di non essere, come l'altra, influenzata da medicamenti presi dai malati.

Negli anni successivi continuai nelle mie ricerche, valendomi del ricco materiale di cui potei disporre, specie in tempo di guerra, per il gran numero di casi di malattie infettive accolti nell'Ospedale, e verificatisi sia fra la popolazione borghese di questo e di Comuni limitrofi, sia fra i soldati, che nel 1914 e 1915, avanti che l'Italia entrasse in guerra, e funzionassero gli Ospedali militari, venivano tutti ricoverati in questo Ospedale, e seguitarono ad esservi accolti anche durante tutto il periodo della guerra. E tanto più fui invogliato a proseguirle, in quanto avevo notato una grande divergenza di risultati e di opinioni sul suo valore nelle pubblicazioni che sull'argomento sono comparse.

È abbastanza numerosa la serie di queste pubblicazioni: non v'è malattia in cui la reazione non sia stata sperimentata, non v'è lato della questione che non sia stato diffusamente trattato e discusso, per modo che dovrebbe sembrare nulla più fosse da dirsi in proposito e apparire superfluo un ulteriore contributo. Ma a trattare ancora l'argomento sono stato spinto da due considerazioni.

Anzitutto non ho, come ho già detto, potuto a meno non rimanere colpito, leggendo i lavori che, con la maggior diligenza possibile, sono riuscito a rintracciare, dallo stridente contrasto di risultati, dalla grande diversità di opinioni in rapporto al valore della reazione.

In secondo luogo ho pensato che le mie ricerche potessero avere un certo interesse, perchè rivolte in modo particolare a studiare il comportamento della

reazione nella febbre tifoide, comportamento che, se è già stato segnalato da alcuni autori, venne però stabilito in base ad una casuistica troppo piccola per avere un valore decisivo, eccezione fatta per quella di Marek, molto numerosa.

Io non sto qui a riassumere tutti i lavori, che hanno preceduto questo mio, perchè altri già lo ha fatto abbastanza diffusamente, specie Brelet e Genoese, e mi limiterò a considerare nel loro insieme le conclusioni a cui ciascun autore è pervenuto, e a metterle a raffronto, per dimostrare come, nonostante il gran numero di prove eseguite, si sia ancora lungi dall'accordo, e resti ancora aperto il campo alla discussione, se e quale valore semeiologico merita la reazione. Non pretendo dire l'ultima parola, ma certo che un discreto peso di elementi io porto nella discussione, per il numero notevole di osservazioni che ho fatto — 1354 — con più di 2000 prove.

Il disaccordo comincia sulla questione, se la reazione di Weisz sia positiva o meno negli individui sani. Di fronte alle conclusioni di Weisz, Vitry e Mladenoff, Pignacca, Dorge, Laignel-Lavastine, Nicola, Tuliato, Foare, Courmont, Salustri, De Michele, Guerra-Coppioli, Dozzi, Pierret e Leroy, Zaniboni, Bindi, Bertolini, Zannini, Martelli e Pizzetti, i quali l'hanno trovata costantemente negativa nei sani, stanno le osservazioni di Ott e Rossi, Merklen, Pierret e Bardou, Dominici, Marcantoni, Candela, Genoese, Cantoni, Dufour, i quali l'hanno invece trovata positiva con maggiore o minore frequenza.

E' nella tubercolosi polmonare che la reazione è stata più largamente sperimentata, e anche qui risultano divergenze di risultati e di opinioni. Si possono distinguere gli sperimentatori in tre gruppi: 1° di quelli che l'hanno trovata positiva in tutti gli stadi della tubercolosi polmonare; 2° di quelli che l'hanno trovata negativa nel 1° stadio, rara nel 2°, sempre positiva nel 3°; 3° di quelli che l'hanno riscontrata positiva solo nel 3° stadio.

Così per Cottin essa è positiva nella tubercolosi polmonare in qualunque stadio: per Zaniboni in urine di tubercolosi a localizzazione e stadio diversi; per Tuliato in tutti gli stadi della tubercolosi polmonare, ma specie nel 3°; per Ott e Rossi in ogni caso più o meno intensamente positiva; per Pignacca sempre positiva nelle orine di ammalati di tubercolosi polmonare, per Curti positiva nell'80 % dei casi in cui è positiva la ricerca del bacillo di Koch; per Salustri è costante in tutte le manifestazioni anche poco gravi dell'infezione tubercolare; per Mladenoff positiva nel 25 % dei casi al 1° stadio, nel 65.8 % in quelli al 2°, nell'84.3 % in quelli al 3°; per De Michele, pur non ritenuta specifica per la tubercolosi, quasi costante in tutti gli stadi di questa malattia.

Da altri questa costanza non è ammessa. Così Courmont conclude che può mancare nella tubercolosi polmonare poco avanzata: Tecon-Aimard la dichiarano ineguale nei suoi risultati, e l'hanno trovata negativa al 1° stadio, positiva nel 7 % al 2° e nel 56 % al 3°. Per Pierret e Leroy è negativa al 1° stadio, positiva nel 10% al 2°, nel 38% al 3°; per Bindi sempre negativa al 1° stadio, qualche volta positiva nel 2° (10 su 16 casi), costantemente positiva nel 3°; Genoese l'ha riscontrata positiva in 4 su 14 casi e allo stadio iniziale. Da Merklen è ritenuta frequente nelle forme di tubercolosi polmonare avanzata, e positiva qualche volta in stadi relativamente precoci. Sala l'ha trovata positiva nel 66 % dei casi, rara però nelle forme iniziali. Per Foare è sempre negativa al 1° stadio, rara (4,6 %) nel secondo, e positiva nel 20 % dei casi al 3°. Pizzetti e Martelli

l'han trovata rara nel 1° stadio, nel 32 % al 2°, costante e intensa al 3°. Per Guerra-Coppioli è positiva nel 69 % dei casi, incostante nella tubercolosi polmonare iniziale. Quest'A. ha osservato costante il fatto che, quando la cutireazione molto forte indica, secondo taluni, un'evoluzione piuttosto favorevole, la prova del Weisz è negativa o molto debole, mentre è intensa, allorquando la debole cutireazione suggerisce un pronostico severo. Per Marcantoni invece è positiva solo nel 48,09 %. Rodano e Dalla Porta trovarono la reazione positiva 3 volte in 39 orine esaminate, mai nelle forme iniziali, raramente nel 2° stadio, quasi sempre nelle forme più gravi. Pancrazio la dichiara frequente nelle orine dei tubercolosi.

Vi sono infine quelli che la dicono negativa al 1° e 2° stadio, positiva qualche volta (28 %) al 3° (Lollini): negativa al 1° e 2° stadio, positiva sempre nella tubercolosi cavitaria (Laignel-Lavastine e Grandjean); negativa in tutte le forme subdole e apiretiche e al 1° stadio, positiva in tutti i casi di tubercolosi polmonare allo stato di tisi (Nicola); positiva solo al 3° stadio (Dozzi).

Nei tubercolosi sottoposti alla cura Forlanini, Curti ha riscontrato che la reazione Weisz, se positiva, si mantiene tale nei primi mesi di cura o quando questa non aveva ancora portato reali benefici, e diveniva negativa nei malati avviati verso la guarigione clinica; mentre Rodano e Dalla Porta constatarono che la reazione si mantenne sempre positiva dove già lo era, e divenne positiva dove era negativa, o si fece nettissima dove era appena accennata. Su 22 casi trattati col pneumotorace artificiale la dottoressa Lollini trovò solo tre volte positiva la reazione.

Ricercata anche nelle affezioni tubercolari chirurgiche, la reazione è stata trovata positiva di rado nelle forme circoscritte, con una percentuale del 16 % nelle forme meno benigne con ripercussione sullo stato generale, e nella proporzione del 39 % nelle forme gravi con cachessia e febbre (Caforio); positiva nelle forme avanzate di tubercolosi ossea accompagnate da grave deperimento generale (Tuliato, Nicola, Martelli e Pizzetti); positiva in 13 su 32 casi di tubercolosi chirurgica (Bruni) in 2 su 18 casi di tubercolosi chirurgiche varie (Genoese); sempre negativa nella tubercolosi chirurgica (Dorge, Pignacca); negativa sempre nei casi lievi di tubercolosi ossea, positiva in 2 su 4 casi gravi (Bindi); positiva nel 27.39 % dei 73 casi studiati da Belgrano, il quale le nega ogni carattere di specificità, pur presentandosi con maggior frequenza in malattie di tal natura piuttosto che in altre.

Nelle pleuriti e peritoniti tubercolari da alcuni è dichiarata negativa (Laignel-Lavastine e Grandjean, Sala, Dozzi, Nicola) mentre Martelli e Pizzetti l'han trovata negativa solo nelle forme lievi e positiva nei 3/4 dei casi gravi, Rodano e Dalla Porta positiva 11 volte in 24 casi, e positiva l'ha riscontrata anche Tuliato.

Come diversi sono i risultati ottenuti nella ricerca della reazione, così varia l'opinione degli AA. sul suo valore diagnostico e prognostico nella tubercolosi polmonare. Il campo si divide fra quelli che le negano ogni valore sia diagnostico che prognostico (Marcantoni, Ott e Rossi, Cantoni, Bindi, Spirito, Jona, Sala, Dufour, Carlini, Belgrano, Balduzzi e Ballero, Bruni, Genoese, Dominici, Zannini) e quelli che tale valore le riconoscono (Laignel-Lavastine e Grandjean, Pierret e Leroy, Zaniboni, Salustri, Pancrazio, Courmont,

De Michele, Dozzi, Pignacca, Cottin). Vi sono altri poi che, pur negandole valore diagnostico, ammettono quello prognostico più o meno grande (Tuliato, Guerra-Coppioli, Nicola, Martelli e Pizzetti, Pagani, Candela, Bertolini, Rodano e Dalla Porta): altri che le assegnano un valore diagnostico e prognostico scarso (Lollini), valore prognostico solo quando è persistente (Caforio), e in relazione alla sua intensità (Foare).

Salustri arriva fino ad asserire che, quando in un infermo, che si presenta molto grave, ma che lascia dubbi sulla precisa natura del male, l'urina mostra la reazione di Weisz, e la mostra in grado massimo e in maniera costante, questo sintomo concorre a stabilire e definire che il male è sostenuto dalla infezione Kochiana e che questa è in una fase molto avanzata: per contrario l'assenza o il grado minimo della reazione escludono recisamente che trattasi di tubercolosi, senza contraddire alla spiccata gravezza del male, che però è sostenuta da altra causa.

Analogamente per Ferrannini, in infermi di infezione acuta (escluso il tifo) l'esistenza della reazione in grado elevato e per vari giorni è elemento semeiologico atto a convalidare e definire la natura tubercolare dell'infezione: in infermi di malattia cronica molto grave, la presenza della reazione, se intensa e costante, stabilisce sicuramente la natura tubercolare del male e l'assenza della reazione esclude sicuramente questa natura, fatta eccezione del caso in cui il malato sia prossimo a morire o delle forme iniziali, in cui può mancare; in infermi nei quali la diagnosi di natura tubercolare del male è già sicura, la reazione, se è molto costante e sempre intensa, indica sicuramente una prognosi poco fausta, laddove una reazione non costante o di grado sempre minimo o medio indica certamente una prognosi fausta.

Da questa discorda in parte l'opinione di Pignacca, il quale afferma che la reazione del permanganato positiva depone per lo più per la tubercolosi del polmone e che la reazione negativa non esclude assolutamente in ogni caso la tubercolosi del polmone e non esclude affatto un'alterazione tubercolare di qualsiasi altro organo.

Mentre per Dorge la reazione positiva è indizio di morte rapida, specie se intensa e costante (Tuliato), c'è chi l'ha trovata negativa in casi gravissimi seguiti a breve distanza da morte (Salustri, Lollini, Cottin, Candela, Ciccarelli, Valbusa, Rodano e Dalla Porta). Marek su 11 tubercolosi l'ha trovata positiva in otto, e di questi 7 morirono in poco tempo. Foare dice che la reazione negativa non deve sempre suggerire una prognosi benigna.

Si è anche discusso se la reazione di Weisz sia o meno influenzata da medicinali presi dai malati, nel senso di esser resa positiva da alcuni, negativa da altri. Vitry e Mladenoff, Tuliato, Zannini, Pierret e Leroy, Dominici, Ronco, Genoese, negano ogni influenza. Ott e Rossi hanno osservato la colorazione giallo-oro persistente con l'aggiunta di permanganato di potassio nelle orine di individui che prendono la maretina. Foare ha riscontrato che l'uso della criogenina la rende positiva quando è negativa, e la sua sospensione torna a renderla negativa: Courmont e Genoese non confermano l'opinione di Foare. Questi l'ha pure trovata negativa dopo le iniezioni di tubercolina, mentre Weisz, Vitry e Mladenoff l'hanno trovata positiva. Secondo Spirito sarebbe influenzata dalla tubercolina, la quale, introdotta per via ipodermica, la renderebbe

positiva anche nei sani. Dalla sua persistenza e scomparsa nel corso di diversi trattamenti terapeutici Caforio vorrebbe dedurre un criterio per il loro insuccesso o per la loro efficacia.

Trarre una conclusione da quanto sopra esposto potrebbe apparire assai difficile, date le notevoli e male spiegabili differenze di risultati e di vedute. Ma se vogliamo, prescindendo da percentuali più o meno elevate, seguire l'opinione della maggioranza degli autori, dobbiamo ritenere che la reazione di Weisz è negativa o incostante nel 1° e 2° stadio della tubercolosi polmonare, e positiva solo, con una certa costanza, nelle forme avanzate e anche nella tubercolosi chirurgica accompagnata da deperimento generale e da febbre.

Dall'affermare che la reazione è positiva all'assegnarle un valore diagnostico ci corre. Io riconosco l'importanza semeiologica di una reazione, quando essa serve ad accertare una diagnosi dubbia, ma nel caso della tubercolosi polmonare, quale posto può esserle riservato di fronte ai dati clinici? Nei casi avanzati questi sono tali che bastano da soli ad illuminare la diagnosi, e, se anche occorre chiedere la conferma al laboratorio, questo fornisce mezzi ben più validi e sicuri di una reazione, che si è mostrata così variabile nei suoi risultati; mentre nelle forme iniziali, quando la diagnosi non può venir formulata con sicurezza, la reazione è addirittura incapace di chiarire eventuali dubbi.

Quindi non può a meno essere dichiarato nullo il valore diagnostico della reazione di Weisz nella tubercolosi polmonare. Per quel che riguarda poi il significato prognostico, è vero che essa è positiva assai spesso nelle forme gravi, ma il suo valore è molto limitato di fronte ai fatti clinici, dai quali ogni medico sa trarre elementi sufficienti per la prognosi. Tutt'al più si può dire che la reazione di Weisz è positiva nelle forme gravi della tubercolosi polmonare e chirurgica, e tenerne conto in eventuali ricerche sulla sua natura.

Pagani crede che la reazione di Weisz apra un campo nuovo allo studio del pigmento dell'orina messo in evidenza da detta reazione, dal quale potrebbero trarsi utili risultati per dedurne caratteri diagnostici e prognostici.

Oltre alla Tubercolosi, non c'è malattia in cui non sia stata sperimentata la reazione di Weisz: per ricordarle tutte, dovrei fare un elenco troppo lungo. Riservando un cenno particolare alle malattie infettive, dirò semplicemente che venne sperimentata in affezioni non tubercolari acute e croniche dell'apparato respiratorio, nelle più svariate malattie dell'apparato digerente, del sistema nervoso, renali, cardiache, nelle forme carcinomatose, negli stati gravidici e puerperali, in affezioni chirurgiche non tubercolari ecc. Anche in questo campo le differenze di risultati sono quanto mai impressionanti. E riesce ben difficile conciliare l'opinione di quelli che la dichiarano sempre negativa in malati non tubercolotici (Courmont, Zaniboni, Pignacca, Tuliato) e anche nelle forme gravi (Salustri) e di quelli che l'hanno trovata ora positiva ora negativa (Marcantoni), frequente nelle più svariate malattie che con la tubercolosi non han nulla che vedere (Balduzzi e Ballero, Bertolini); presente in tutte le malattie febbrili, con intensità costantemente proporzionale all'altezza della febbre (Zannini); positiva in vari gruppi di malattie febbrili o no che inducono notevole deperimento nello stato generale (Guerra-Coppioli), positiva nelle più svariate malattie (Spirito), persino nel 90 % (Ott e Rossi). Dozzi afferma che la negati-

vità costante in tutte le malattie diverse dalla tubercolosi da lui studiate ha dimostrato che non è possibile allargare in questo senso il campo delle applicazioni cliniche della reazione stessa. Mentre per Genoese la reazione può esser positiva anche in forme benigne e croniche e in malattie non infettive nè tubercolari, a parere di Bindi lo sarebbe, pur risultando positiva in quasi tutte le malattie, solo nelle forme gravi e nel 75 % del casi, rimanendo costantemente negativa nelle forme lievi. Parimenti Rodano e Dalla Porta la dichiarano positiva esclusivamente, ma non sempre, nei casi più gravi e con febbri molto elevate , confermando in parte l'affermazione di Weisz, di potersi cioè considerare in generale la reazione del permanganato come indice di una malattia grave.

Dirò in particolare che, nei processi carcinomatosi, secondo alcuni è negativa (Tuliato, Dozzi, Ferrannini, Levi, Candela, Salustri, Courmont, Dorge, Pignacca, Rodano e Dalla Porta, Pierret e Leroy), secondo altri raramente positiva, nel 3.33 % (Belgrano) nel 19 % (Bruni), secondo altri infine positiva nel 33.33 % dei casi (Marcantoni), frequente negli stati cachettici, (Guerra-Coppioli), quasi sempre positiva (Ott e Rossi).

Se negli alienati di mente risultò positiva, ciò si verificò solo nei malati gravi morti entro breve tempo o affetti da altra malattia, cancro o tubercolosi (Demole).

Negli stati gravidici e puerperali, di fronte ai risultati delle ricerche di Bindi, Keim e Vigot, Martelli e Pizzetti, per i quali la reazione è sempre negativa, stanno le conclusioni di Carlini, il quale, l'ha trovata positiva nel 56 % delle donne gravide e frequente nello stato puerperale, e quelle di Marcantoni, che l'ha riscontrata positiva nel 78,94 % dei casi.

Nel campo delle malattie infettive, le opinioni dei vari AA. presentano, se non completa, una discreta concordanza. Solamente Dorge ha trovato la reazione negativa sempre nelle malattie acute; altri la dichiarano ora positiva ora negativa (Dominici) o positiva solo in poco più della metà dei casi (Bruni); per Bindi è quasi costante nelle malattie infettive in genere, ma solo nelle forme gravi, mentre risulta negativa nelle forme lievi; per Tuliato positiva in tutte le malattie infettive. Sala dice che può essere positiva nelle infezioni più diverse e non è specifica di alcuna forma infettiva. Venendo alle singole forme morbose, dirò che nella Scarlattina la reazione è risultata negativa a Dorge e positiva a Martelli e Pizzetti e a Genoese nel 50 % dei casi:

nel Morbillo trovata positiva quasi sempre da Merklen, Zannini, Martelli e Pizzetti e solo nel 26.78 % da Genoese;

nella Setticemia negativa da Dozzi, positiva da Tuliato, Marcantoni, Rodano e Dalla Porta, Martelli e Pizzetti;

nell'Eresipela negativa da Courmont, Rodano e Dalla Porta, Pierret e Leroy, Dorge, Marek, il quale però dichiara di averla studiata solo nei casi iniziali, e positiva da Merklen, Tuliato, e solo nel 25 % dei casi da Belgrano;

nel Reumatismo articolare acuto sempre negativa (Courmont, Dozzi, Levi, Ferrannini, Sala, Pierret e Leroy, Dorge, Martelli e Pizzetti);

nella Polmonite lobare negativa da Dozzi, Levi, Salustri, Ferrannini, Dorge e Marek, positiva da Cottin, Tuliato, Laignel-Lavastine e Grandjean, Zannini, Marcantoni, Dominici, ora positiva, ora negativa, (Balduzzi e Ballero, Martelli e Pizzetti, Rodano e Dalla Porta);

nella Varicella positiva da Merklen e solo in 1 su 12 casi da Genoese;

nella Malaria positiva durante l'attacco (Martelli e Pizzetti);

nella Meningite cerebro-spinale epidemica Marek afferma che non è nella letteratura riferito alcun caso, in cui la diazoreazione di Ehrlich e la reazione di Weisz sieno state positive;

nella Pertosse Genoese l'ha riscontrata positiva nel 48 % dei casi da lui studiati.

Genoese non è riuscito a trovare rapporti tra febbre e reazione positiva, e non conferma i risultati di Rodano e Dalla Porta, di Martelli e Pizzetti, i quali trovarono la reazione nel tifo, morbillo e scarlattina non solo positiva, ma seguire di pari passo l'andamento della malattia. La vide positiva in bambini non gravi e negativa in casi di estrema gravità, comparire e scomparire senza causa, in uno stesso malato, da un giorno all'altro.

L'incostanza notata da Ott e Rossi afferma essere da lui stata stabilita con rigorosa osservazione.

Per quel che riguarda particolarmente la Febbre tifoide, pochi son quelli che l'han trovata negativa (Courmont, Pierret e Leroy, Dorge, Pignacca, Dozzi, il quale dichiara però di averla sperimentata solo in casi che volgevano a guarigione); mentre c'è chi dice che può essere positiva (Merklen), chi la dichiara frequente (Tuliato), chi ora positiva ora negativa (Dominici). Qualcuno l'ha trovata positiva solo qualche volta: Genoese in 6 su 26 casi, Sala in 16 su 25. Altri dànno una percentuale più alta: 85.5 % (Rodano e Dalla Porta) i quali assegnano alla reazione un valore non disprezzabile, sia pure d'ordine secondario. Ott e Rossi la dichiarano in genere positiva, più intensa nel periodo febbrile, più debole nella convalescenza. Martelli e Pizzetti l'han trovata positiva fin dall'inizio, e hanno fatto il rilievo che essa diminuisce d'intensità durante la defervescenza, scompare nella convalescenza, per riapparire per lo esordire di una complicazione o di una ricaduta.

In genere si può dire che la gran maggioranza degli AA., i quali hanno sperimentato la reazione nella febbre tifoide, è concorde nel giudicarla positiva. Dorge però sostiene che la reazione di Weisz nel tifo assomiglia a quella tipica, ma non è identica.

E' interessante lo studio accurato che il Marek ha compiuto su 300 casi di tifo, con 1500 ricerche fatte in principio, nel decorso e alla fine della malattia. Per questo A. la reazione è sempre positiva nei casi tipici di tifo, paratifo A e paratifo B già fin dalla prima settimana, diminuisce e scompare col diminuire e scomparire della febbre e nelle recidive torna positiva. Nei casi sospetti, quando, a causa di precedenti iniezioni antitifiche, non serve la reazione di Gruber-Vidal, la prova di Weisz gli risultò di un certo valore. E raccomanda di ripetere spesso la reazione, potendo questa esser positiva solo transitoriamente e per un giorno solo.

Considerando in uno sguardo d'insieme le varie conclusioni che sono venuto esponendo, viene spontanea la domanda come mai abbia potuto condurre a risultati così diversi e così discordanti una reazione, che è di una semplicità di tecnica proprio straordinaria. Non è, fra le eventuali cause di errore, da prendersi in considerazione la preparazione del reattivo; se mai può supporsi che quello adoperato non fosse così recente, come raccomandano Weisz, Pierret

e Leroy, per quanto io abbia ottenuto reazioni positive anche con una soluzione preparata già da tempo. Nè è da imputarsi una tecnica imperfetta, chè essa è quanto di più semplice si possa immaginare. Non resta pertanto che attribuire la differenza di risultati a una diversa e non sempre esatta valutazione della tinta che assume l'orina, quando la reazione è positiva.

Non è per me esente da critica, ed espone a facili errori, il voler ammettere vari gradi della reazione, debole, medio, forte, come, tra gli altri, vogliono Tuliato, Merklen, De Michele, Foare, Martelli e Pizzetti: chè, con tale distinzione, mal si riesce a sottrarsi al dubbio, che quella che per alcuni è reazione debole, per altri sia negativa. E che il diverso criterio nella valutazione della tinta sia la causa principale, se non esclusiva, della disparità di risultati, lo prova il fatto che, mentre la maggioranza indica come positiva la reazione solo quando il colore è giallo-oro, alcuni valutano come positivo il colore giallo-verdino (Salustri), per altri basta che la colorazione duri mezz'ora e sia giallo-bruna o giallo-aranciata, intensa, a limiti netti, perchè si dica positiva la reazione, mentre, se il colore giallo-bruno, che si manifesta subito dopo l'aggiunta del permanganato, scompare entro pochi minuti, essa è negativa (Rodano e Dalla Porta). Come si vede per questi AA., non è questione di tonalità, ma solo di durata di colorazione, e ciò non mi sembra esatto.

Io, per mio conto, sono d'accordo con Dorge e Pignacca nel non riconoscere i gradi e nel ritenere positiva la reazione solo quando la colorazione risultante è giallo-oro o giallo-canarino, e persistente, e nel porre fra le negative quelle, in cui l'aggiunta del permanganto impartisce all'orina una tinta giallo-bruna più o meno intensa. E giudico troppo assoluta e non rispondente ai fatti l'affermazione di Pancrazio che solo nelle orine dei tubercolosi la colorazione è nettamente gialla. Tuliato fa rilevare che la reazione può esser data anche dall'urobilina, e che la differenza sta nella durata della colorazione gialla, la quale, se dovuta all'urobilina, scompare dopo pochi minuti, per divenire bruniccia, mentre permane per varie ore, se dovuta alla Weisz. Secondo Tuliato, il non aver tenuto conto di questa differenza costituisce una delle cause di disparità di pareri.

E per vero io ho potuto constatare che, nei casi veramente positivi, la colorazione giallo-oro si mantiene piuttosto a lungo immodificata. Trovo poi superfluo aggiungere come vuole qualcuno (Zannini) più delle 3-5 gocce di soluzione di permanganato consigliate da Weisz, perchè questo numero è sufficiente a determinare la comparsa della colorazione giallo-oro; tutt'al più si possono aggiungere altre 2 o 3 goccie nei casi in cui si rimane indecisi.

Ho potuto altresì confermare quanto già Foare, Tuliato e Zannini avevano rilevato, cioè che sull'esito della reazione non influiscono la limpidezza o la fermentazione dell'orina, nè la presenza di albumina, glucosio, sangue, urobilina, pigmenti biliari, indacano etc. nè la maggiore o minore quantità di carbonati, fosfati ecc., e del pari il fatto messo in evidenza da Valbusa che l'aggiunta di acetato di piombo e il riscaldamento a 100° non modifica la reazione. Per Nicola esisterebbe un rapporto quasi costante fra un eccesso di fosfati e positività della reazione.

Alla soluzione dell'ancora dibattuta questione del reale valore semeiologico della reazione di Weisz credo possa portare un valido contributo il nu-

mero abbastanza rilevante di osservazioni da me compiute, nello spazio di vari anni, nel campo principalmente delle malattie infettive: in molti malati fu eseguita più di una prova.

Come ho già detto, i casi da me studiati sommano a 1354, così divisi:

		Reaz. Pos. (c.6)	Reaz. Neg. (c.6)
Febbre tifoide (compresevi cumulativamente le forme da B. di Eberth-Gaffki, da paratifo A e paratifo B	N. 360	300	60
Tubercolosi polmonare	» 300	120	180
Reumatismo articolare acuto	» 198	22	176
Influenza	» 36	2	34
Parotite epidemica	» 12	—	12
Febbre reumatica	» 75	—	75
Febbre gastrica	» 43	—	43
Morbillo	» 15	12	3
Scarlattina	» 5	5	—
Varicella	» 6	—	6
Difterite (faringea e laringea)	» 8	1	7
Meningite cerebro-spinale epid.	» 15	3	12
Eresipela	» 10	2	8
Tetano	» 6	—	6
Pneumonite crupale	» 20	2	18
Pleuriti e peritoniti specifiche	» 60	15	45
Neoplasie di vari organi	» 15	10	5
Malattie diverse (non febbrili)	» 150	—	150
Individui sani	» 20	—	20
Totale	N. 1354	494	860

Piacemi anzitutto mettere in evidenza il fatto che negli individui sani e nelle forme morbose più svariate, non tubercolari nè infettive e neoplastiche, la reazione di Weisz mi risultò costantemente negativa.

Sorvolo sui risultati ottenuti nelle altre malattie infettive, per soffermarmi particolarmente sulla tubercolosi polmonare e sulla febbre tifoide. E mi limito pertanto a rilevare la grande frequenza della reazione positiva nel morbillo e la sua costanza nella scarlattina. Nel reumatismo articolare acuto essa fu positiva nell'11 % dei casi e più precisamente in quelli più gravi, accompagnati da temperature molto elevate; nel 20 % nell'eresipela, nel 12.5 % nella difterite, nel 10 % nella polmonite crupale; nel 5.55 % nell'influenza, e, contrariamente all'opinione di Marek, nel 20 % dei casi di meningite cerebro-spinale, nei quali la sintomatologia si presentò assai più grave e la febbre molto elevata. Nella febbre reumatica, nella febbre gastrica, nella varicella e nella parotide epidemica risultò costantemente negativa.

Nelle forme neoplastiche essa fu positiva con una certa frequenza, 66.66 %, solo nel periodo cachettico, mentre riuscì negativa nelle forme iniziali con scarsa ripercussione sulle condizioni generali.

Lasciando da parte per un istante la febbre tifoide e la tubercolosi polmonare, dai risultati da me ottenuti non mi sento autorizzato ad assegnare alla

reazione di Weisz un valore semeiologico nelle malattie infettive, anche se essa apparve frequente o costante: non è certamente a tale reazione che si deve chiedere un ausilio diagnostico, quando esistono sintomi obbiettivi, che valgano a caratterizzare la malattia. Tutt'al più si può dire che la reazione suole essere positiva nei casi gravi, nei quali la febbre è piuttosto elevata, non in tutti però, ché in forme anche gravi di pneumonite, eresipela, meningite cerebro-spinale epidemica molto spesso è risultata negativa. E si potrà tener conto di tale evenienza solo per risolvere l'ancor dibattuta questione, quali prodotti di escrezione siano quelli che, eliminandosi per le orine, in certe malattie febbrili gravi e negli stati cachettici, in presenza del permanganato di potassio, per effetto di ossidazione o di altra reazione, conferiscono all'orina la colorazione giallo-oro.

Quanto alla tubercolosi polmonare, i risultati delle mie ricerche confermano quelli della maggior parte degli AA., essere cioè la reazione positiva, solo al terzo stadio, e negativa costantemente nelle forme iniziali, lievi, apiretiche o accompagnate da modica elevazione della temperatura. Nei 300 casi da me studiati ho ottenuto reazione positiva solo nel 40 %, tutti appartenenti al 3° stadio di malattia; per modo che ritengo doversi attribuire la positività della reazione non a prodotti dell'infezione da bacillo di Koch per sè, eliminati con le orine, ma a quelli sviluppatisi per opera di altri germi ad esso associati.

E' accaduto anche a me di osservare, come altri ha constatato, una reazione negativa in casi gravissimi seguiti a breve distanza dalla morte.

Per modo che non credo poter assegnare alla reazione alcuna importanza come elemento diagnostico, che prezioso e valido potrebbe ritenersi, qualora servisse a confermare diagnosi dubbie nei casi iniziali: ciò che assolutamente non è. E non saprei nemmeno riconoscerle il valore prognostico, da alcuni attribuitole, perchè, come ho già fatto rilevare, non è su di una reazione urinaria che vorrà fondarsi il giudizio prognostico, quando esistono fatti obbiettivi ben più importanti che agevolmente la suggeriscono. E non posso nemmeno sottoscrivere all'opinione già ricordata dal Ferrannini, inquantochè ho visto soccombere molti infermi, che hanno presentata per un certo periodo di tempo reazione negativa, e divenire positiva la reazione ove prima era negativa, mano mano che la malattia andava acquistando in gravità.

Così dicasi per la tubercolosi delle sierose: nei 3/4 dei casi da me studiati la reazione fu negativa, e i 15, nei quali fu positiva, erano contraddistinti da speciale gravità, e a caratterizzarli ben poco valeva la reazione orinaria.

Nell'infezione tifica, invece, essa mi è apparsa un elemento diagnostico veramente prezioso. Mentre nelle altre malattie infettive esistono, se non sempre, certo con molta frequenza, sintomi, i quali bastano a indirizzare alla diagnosi e valgono a precisarla, accade spesso nell'inizio della febbre tifoide di rimanere incerti, perchè i sintomi caratteristici non si sono ancora manifestati in tutta la loro evidenza e mancano criterii precisi su cui basare il giudizio. La stessa siero-diagnosi, che è la prova più decisiva e conclusiva, non è capace di fornirci la conferma o meno del dubbio, perchè essa dà risultati attendibili solo tardivamente, nel 2° e 3° settenario, e qualche volta anche solo a processo ormai estinto e non ha valore nei casi nei quali vennero in antecedenza praticate iniezioni antitifiche; mentre non vi ha bisogno di dimostrare quanto interessi poter fare con sicurezza una diagnosi precoce. Tale interesse era per me speciale in

periodo di guerra, per il fatto che, contemporaneamente all'epidemia di tifo avutasi, quasi senza sosta, negli anni dal 1915 al 1918, sia fra i militari, sia fra la popolazione borghese, tanto che l'Ospedale dovette istituire reparti speciali per tale forma morbosa, ebbero a verificarsi, specie fra i militari, numerosi casi di febbre gastrica e reumatica, nei quali la sintomatologia poteva confondersi con quella iniziale della febbre tifoide.

Dico subito che l'unico criterio a cui ricorsi, e con successo, per dilucidare la diagnosi dubbia, fu appunto la reazione di Weisz.

Ho istituito metodiche ricerche in tutti i casi di febbre tifoide accolti in Ospedale nel periodo inziale, in quello di stato, nella defervescenza e nella convalescenza e contemporaneamente eseguito la diazoreazione di Ehrlich e la siero-diagnosi col metodo Fikker, in questa gentilmente coadiuvato, per riguardo ai militari, dal Laboratorio bacteriologico della Croce Rossa Italiana, diretto dall'egregio e valente Capitano Dott. Magnaghi.

I casi da me studiati possono essere distinti in varii gruppi; a seconda della gravità in *a*) forme leggere, *b*) forme di media intensità, *c*) forme gravi; a seconda del periodo in cui i malati vennero accolti in Ospedale, in quelli in cui la reazione fu sperimentata fino dal periodo iniziale, e in quelli in cui potè essere saggiata solo a malattia inoltrata o nel periodo di involuzione e nella convalescenza; giacchè, se generalmente i colpiti, sia borghesi che militari, venivano inviati in Ospedale ai primi sintomi del male, si è dato il caso che, per sgombero di altri Ospedali militari più avanzati, o posti nella città stessa, dei militari, affetti da febbre tifoide, fossero trasferiti in questo, a malattia ormai in via di guarigione o anche in periodo di convalescenza.

Dei 360 casi da me studiati, 45 erano lievi, 96 di media gravità, 190 gravi; gli altri 29 erano rappresentati da forme in periodo di defervescenza o addirittura di convalescenza.

Nei casi lievi, caratterizzati o da un decorso relativamente breve di una quindicina di giorni, o da febbre mantenutasi sempre poco elevata, con particolare mitezza di molestie subbiettive, la reazione fu positiva solo nel 58 %; in quelli di media gravità nell'83.30 %, in quelli gravi costantemente. Esclusi dal computo i 19 casi negativi di forme leggere e i 16 di forme di media gravità, nonchè i 29 capitali all'osservazione durante il periodo di decremento o nella convalescenza, vediamo come si è comportata la reazione nei residuali 296 casi positivi, a seconda del periodo della malattia.

Nelle forme lievi qualche volta, poche per vero, la reazione si mostrò negativa nel primo periodo, per divenire positiva nell'acme, e per tornare rapidamente negativa, non appena si annunciava la defervescenza. In quelle di media gravità è stato raro il caso in cui la reazione risultasse negativa nel primo periodo: mentre regolarmente ritornava negativa, quando si aveva diminuzione della febbre e attenuazione dei sintomi generali subbiettivi.

Nelle forme infine, iniziatesi con particolare gravità dei sintomi, la positività della reazione è stato un fatto costante fino dai primi giorni; anche in esse peraltro la reazione da positiva si rese negativa, ma più tardivamente, quando si iniziava il periodo della defervescenza.

Nelle epidemie degli ultimi anni, limitate per vero, la infezione ebbe la caratteristica di facili riacutizzazioni e recidive, non imputabili a qualsiasi causa

estranea; e mi fu allora facile constatare come, durante esse, la reazione, che era divenuta negativa, tornasse ad apparire positiva. Ed eguale comportamento ebbe a dimostrare quando insorsero complicanze (polmonite, pleurite, ecc.). Ho pochi dati per giudicare del comportarsi della reazione dopo le enterorragie: in qualche caso, in cui mi fu dato sperimentarla, essa si conservò positiva.

I risultati da me ottenuti concordano pertanto con quelli di Martelli e Pizzetti, Marek e Rodano e Dalla Porta, i quali giudicano che la reazione, se positiva, debba indirizzare la mente ad ulteriori ricerche, nel senso di una probabile diagnosi, piuttosto che di altre malattie, di tifo.

Di fronte alla reazione di Weisz, la Diazoreazione di Ehrlich mi diede risultati meno costanti, mentre Sala ha trovato più frequente la seconda (72 %) di fronte alla prima (64 %). Nelle forme lievi e in quelle di media gravità essa risultò negativa più spesso che non l'altra. Nel primo periodo poi la Diazoreazione fece difetto quando la reazione di Weisz era nettamente positiva. Non mi è accaduto mai di riscontrare il caso inverso: mentre nell'acme della malattia, anche nelle forme gravi, relativamente spesso la Diazoreazione si presentò negativa, quando i malati erano curati con salolo, benzonaftolo, ecc., ciò che del resto era già noto. Per modo che le ulteriori mie ricerche hanno corroborato la primitiva mia opinione, corrispondente a quelle di Vitry, Guerra-Coppioli, Caforio, Tecon e Aimard, Pagani, essere la reazione di Weisz, nella diagnosi della febbre tifoide, superiore alla Diazoreazione di Ehrlich, sia per la sua precocità, costanza, maggiore sensibilità, come per la maggior semplicità di tecnica e per il fatto di non essere influenzata da medicinali presi dal malato.

Quanto alla Sierodiagnosi, fu caso eccezionale che desse risultato positivo, mentre già lo aveva dato la reazione di Weisz, nel primo periodo dell'infezione. Invece nell'acme della malattia vi fu spiccata concordanza fra l'una e l'altra, si trattasse di vere forme tifiche o paratifiche: in qualche caso però la reazione di Weisz riuscì negativa, mentre risultato positivo per il tifo aveva dato la Sierodiagnosi.

Nel periodo di defervescenza, poi, la Sierodiagnosi si mantenne positiva e anche divenne più intensa quando la reazione di Weisz oramai erasi fatta negativa. Debbo pertanto concludere che, per la diagnosi precoce di febbre tifoide, la reazione di Weisz ha maggior valore della Sierodiagnosi, solo in quanto compare più sollecitamente.

Nei numerosissimi casi di forme reumatiche e di così detta febbre gastrica, che ebbero a verificarsi, specie fra i militari, durante l'imperversare delle epidemie di tifo, la reazione di Weisz mi riuscì di particolare aiuto per sceverarle da quelle realmente tifiche, perchè nelle prime essa si dimostrò costantemente negativa.

In base pertanto ai risultati da me ottenuti, io credo di dover raccomandare la reazione di Weisz, nella diagnosi precoce dell'infezione tifica, al medico pratico, specie a quello di campagna, il quale, non ha a sua disposizione altri sussidi diagnostici di laboratorio, anche per la semplicità della tecnica, la quale la mette alla portata di tutti.

***

Non era nei miei primitivi intendimenti, nè ha formato la parte principale delle mie indagini lo studio della natura chimica della reazione di Weisz. Ma la lettura delle varie pubblicazioni sull'argomento mi ha rivelato una certa diversità di vedute e invogliato quindi ad estendere anche in questo campo le mie ricerche, dirette non a rintracciare la qualità delle sostanze che determinano la positività della reazione, ma solo a dilucidare alcuni punti controversi sul suo meccanismo.

Secondo Weisz e Mladenoff, la reazione si basa sull'aumento degli acidi proteici delle orine, e mette in evidenza uno di questi acidi l'Ucromogeno, per trasformarlo in Urocromo, mediante un processo di ossidazione. Successivamente Weisz l'ha messa in relazione con la presenza di polipeptidi in genere. Anche Martelli e Pizzetti e Dozzi considerano l'Urocromogeno come l'elemento fondamentale della reazione. Dozzi poi, avendo usato come ossidante il Perydrol Merck, non potè ottenere la reazione, quando il Permanganato la dava, e ciò, secondo lui, perchè il Perydrol non mette in evidenza l'Urocromogeno.

Zaniboni invece non crede che la sostanza, la quale dà la reazione positiva, sia l'Urocromogeno, perchè la reazione stessa si è ottenuta in diverse sostanze (soluzione di sputi tubercolari, soluzione allungatissima di varie tubercoline, siero vaccini, e persino soluzioni di albume di uovo o di sapone di Marsiglia), e propende a ritenere che la sostanza, la quale conferisce all'orina la colorazione giallo-oro, si l'ossido di Manganese, dotato appunto di tal colore, e che si produce per trasformazione del permanganato, in presenza e a contatto di speciali sostanze organiche non ben definite. Anche Ott e Rossi attribuiscono la colorazione giallo-oro, almeno in buona parte, all'ossido di Manganese derivante dalla scissione del permanganato di potassio in presenza di speciali prodotti di decomposizione delle sostanze albuminoidi, prodotti però che non sarebbero, secondo loro, nè l'urea, nè l'acido urico: e dicono che la loro ipotesi permette di spiegare perchè la prova di Weisz sia priva di qualsiasi valore clinico.

Per Martelli e Pizzetti la reazione positiva sta a indicare una rapida distruzione di tessuti e specialmente un'anormale eliminazione di sostanze proteiche; eguale opinione sostiene Candela, il quale considera la reazione sintomatica di malattia grave.

Tuliato esclude in modo assoluto dai fattori della reazione l'Urocromo, l'Urobilina, l'Uroeritrina, l'urea, l'acido urico, i fosfati, solfati, urati carbonati e cloruri; l'ha trovata positiva anche nel siero di sangue, in essudati, trasudati e bianco d'uovo, e inoltre ha osservato che varii liquidi (acqua, soluzione fisiologica, urine di individui sani o febbricitanti con reazione di Weisz negativa, trasudati a cui fossero state aggiunte sostanze in decomposizione (muscoli, fibrina, polmoni, carne di pesce ecc.) dànno costantemente positiva la reazione di Weisz. Perciò attribuisce questa all'ossidazione di sostanze albuminoidi (leucomaine, ptomaine) originate dalla decomposizione cellulare, per azione diretta o indiretta dei germi patogeni, e dice che le sostanze, le quali provocano la reazione di Weisz, sieno diverse da quelle rivelate dalla Diazoreazione di Ehrlich.

Pierret, Bardou e Dorge spiegano la reazione con la presenza nell'orina di

una certa quantità di Allantoina, che proverrebbe dalla distruzione di nucleoproteidi di origine leucocitaria e, a sostegno della loro ipotesi, adducono il fatto che la reazione è positiva anche nel liquido amniotico e in ogni altro liquido ricco di allantoina. Martelli e Pizzetti confutano tale ipotesi, non avendo trovato la reazione positiva nelle orine delle gravide, in cui, secondo Gusserow ed Hermann, si verifica maggior eliminazione di allantoina che di norma, non nella soluzione di semi di orzo che, secondo Richardes e Lamptom, contengono l'allantoina e nemmeno nel liquido amniotico.

Balduzzi e Ballero mettono avanti l'ipotesi che la reazione di Weisz si verificherebbe ogni volta che nell'organismo si abbia assorbimento d'indolo, sia dall'intestino, sia da qualsiasi punto, dove esista putrefazione di albuminoidi, e che esso non venga tutto eliminato, per combinazione nel fegato in forma di Indicano; secondo essi, i prodotti di ossidazione (indossile ecc.), difficilmente riscontrabili nell'orina come tali, si rilevano in un prodotto di ossidazione finale, comune a tutti, qual'è l'Isatina, per azione di un ossidante, qual'è il permanganato di potassio.

Di recente Baglioni ha, in continuazione e a complemento delle esperienze di Tuliato, trovato che l'aggiunta di un'ansa di cultura di Proteus a un'orina rendeva, dopo un soggiorno di 12 ore in termostato a 37°, positiva la reazione di Weisz, che prima era negativa, e che positiva è pure la reazione di un'emulsione di cultura di Proteus in soluzione fisiologica, in emulsione di cultura di tifo e paratifo A e B e di bacterium coli, mentre la reazione negativa di un'orina non si tramuta in positiva per aggiunta di culture degli stessi germi; in siero di tubercolosi e anche di individui normali, costantemente, e nel filtrato di sputi decomposti; e, al pari di Tuliato, ha potuto rendere positiva una reazione negativa di orine con l'aggiunta di questo filtrato di sputi decomposti. Egli attribuisce la reazione a sostanze ossidofile contenute nelle orine e spiega la diversa tonalità del color giallo, assunta dall'orina dopo l'aggiunta del permanganato, a maggiore o minore concentrazione e abbondanza di dette sostanze. Queste, di natura proteica e più precisamente leucomaine, si troverebbero in piccola concentrazione nelle orine normali e in maggiore quantità in quelle patologiche escrete in malattie, in cui è più accentuato il processo di autolisi e più spiccata la loro produzione: è solo alla diluzione, che si opera nell'eseguire la reazione, unita alla minor concentrazione delle sostanze ossidofile, che Baglioni attribuisce la colorazione gialla giudicata come negativa. A conferma di questa ipotesi, ha sperimentato la reazione su di una sostanza facilmente ossidabile e titolabile qual'è il Glucosio e sciolta a diverse concentrazioni, e trovato che l'aggiunta del permanganato a caldo dona la caratteristica colorazione giallo-oro a soluzione al 10 ‰ e giallo-aranciata, considerata negativa rapporto alla Weisz, in quella al 2 ‰. E, considerando appunto che l'allungamento con acqua, a cui si sottopone l'orina per la prova, renda questa negativa solo per la soverchia diluzione delle sostanze organiche in essa contenute, ha eseguito la prova in orine a reazione negativa, non diluite, ma decolorate con carbone animale, ottenendo così reazione costantemente positiva.

E conclude che, «quelle sostanze, le quali dànno la reazione di Weisz, sono verosimilmente prodotti di riduzione derivati dalla degradazione delle albu-

mine, prodotti che si trovano normalmente nelle escrezioni e secrezioni e che, sotto speciali cause patologiche, possono aumentare tanto da poter essere rilevate da una sostanza ossidante, fino ad un dato limite di concentrazione minima ».

Di fronte a tanti e diversi modi di vedere, mi sono anzitutto posto il quesito se la colorazione giallo-oro, assunta dall'orina, dopo l'aggiunta del permanganato di potassio, sia dovuta semplicemente a ossidazione di speciali sostanze, quali esse sieno, ovvero, come vogliono alcuni, all'ossido di manganese prodottosi per decomposizione del permanganato. Ho pensato che, se il colore giallo-oro fosse il prodotto di una semplice ossidazione, non vi sarebbe motivo perchè esso non dovesse apparire anche col mezzo di altro ossidante diverso dal permanganato di potassio. E ho sottoposto orine a reazione di Weisz nettamente positiva, diluite o no, all'azione diretta dell'ossigeno, sia facendo gorgogliare questo gas attraverso esse, sia aggiungendovi qualche goccia di acqua ossigenata. Ma non sono mai riuscito ad ottenere la colorazione caratteristica. E che l'ossidazione delle sostanze fosse con tale mezzo avvenuta, me lo ha dimostrato il fatto che l'aggiunta del permanganato alle orine così trattate non dava più, come prima, la colorazione giallo-oro.

Se, d'altro canto, questa colorazione fosse dovuta all'ossido di manganese, dovrebbe ottenersi col mezzo di qualsiasi sostanza facilmente ossidabile. Ho quindi eseguito la prova di aggiungere il permanganato di potassio a soluzioni più o meno concentrate di iposolfito di magnesio: ho ottenuto bensì la decomposizione del permanganato e la precipitazione dell'ossido di manganese, di color giallo-bruno, ma non mi è occorso mai di rilevare la tinta giallo-oro, bensì quella giallo-bruna.

Debbo pertanto, in base alle mie esperienze, concludere che la colorazione giallo-oro non è nè la conseguenza di semplice ossidazione di speciali sostanze contenute nell'orina, nè l'effetto della formazione di ossido di manganese.

Sono invece portato ad ammettere che avvenga una vera e propria combinazione chimica fra le sostanze eliminate con l'orina in speciali stati patologici e il permanganato di potassio, come tale, e non come semplice ossidante. E non saprei accettare l'opinione di Genoese, il quale vorrebbe rassomigliare la reazione di Weisz a quella del bleu di metilene, proposta da Russo, riconosciuta come semplice fenomeno di metacromasia.

Mi è sembrato anche interessante accertare se la positività della reazione di Weisz sia dovuta a sostanze eliminate con l'orina in speciali stati morbosi, ovvero sia semplicemente l'effetto di una maggiore concentrazione di prodotti ossidofili che, secondo il Baglioni, sarebbero contenuti in tutte le orine, sia di sani che di malati, e non darebbero la colorazione caratteristica solo per la loro scarsa proporzione. Se non ho ripetuto le esperienze di Baglioni con le soluzioni di glucosio, ho però più volte sperimentato la reazione in orine di diabetici, con percentuali di glucosio anche del 5-6: e mai mi fu dato trovare la reazione positiva. Nemmeno Ferrannini ebbe a riscontrarla, con proporzione di glucosio del 44 ‰: e risultati non dissimili dai miei ottennero Dorge e Levi, mentre solo Marcantoni dice di averla trovata positiva.

Se è questione solo di minore o maggiore concentrazione, è evidente che, riducendo, mediante evaporazione, il volume dell'orina, si dovrebbe rendere po-

sitiva una reazione negativa. Ho perciò sottoposto ad evaporazione a bagnomaria orine, sia di sani che di malati, a reazione negativa, fino a riduzione a 1/10-1/15 del primitivo volume, e, seguendo il procedimento di Baglioni, trattato e decolorato il residuo con carbone animale e infine aggiunto il permanganato, senza diluzione dell'orina così concentrata.

All'obbiezione che il riscaldamento possa alterare le sostanze, a cui è dovuta la positività della reazione, rispondono i risultati delle ricerche di Valbusa, il quale ha dimostrato che esse non sono volatili nè decomponibili a 100°, e il fatto, da me rilevato che, anche dopo la concentrazione, la reazione si era mantenuta positiva, se già prima lo era.

Mai una volta nelle orine così trattate sono riuscito ad ottenere la colorazione giallo-oro caratteristica.

Si deve quindi ritenere che, quelle che dànno reazione positiva al permanganato, non sono sostanze ossidofile comuni a tutte le orine sia di sani che ammalati, in minore o maggiore concentrazione, ma veri prodotti patologici di escrezione, i quali vengono eliminati in alcune speciali malattie, non in tutte, ché, come abbiamo visto, ve ne sono alcune (polmonite, reumatismo articolare, meningite cerebro-spinale ecc.) le quali pur dovendo, per la loro gravità, dar luogo ad aumentata escrezione di prodotti finali di decomposizione degli albuminoidi, non sogliono dare reazione positiva.

Ho ricercato altresì la reazione di Weisz in essudati pleurici, in trasudati, nel siero di sangue di tifosi, le orine dei quali presentavano reazione positiva, e l'ho trovata costantemente negativa.

CONCLUSIONI.

La reazione di Weisz deve considerarsi positiva solo quando si ottiene netta e distinta la colorazione giallo-oro.

È con grande costanza positiva nella *febbre tifoide* fin dal primo stadio, e, di fronte alla sierodiagnosi, ha il vantaggio della maggior precocità, sulla diazoreazione di Ehrilch quello di essere più costante e di tecnica più semplice e di non venire influenzata da medicinali presi dal malato; rappresenta quindi un buon sussidio diagnostico, specie per il medico pratico, il quale non possa disporre di altri mezzi diagnostici di laboratorio.

Negativa nel 1° e 2° stadio della *tubercolosi polmonare*, è invece quasi sempre positiva nello stadio di tisi, rivelando prodotti di escrezione elaborati non sotto l'influenza del bacillo di Koch ma di quella di germi ad esso associatisi: in questa malattia è destituita di ogni valore diagnostico e prognostico.

È sempre negativa negli individui sani e nelle malattie acute e croniche non febbrili, fatta eccezione dei processi neoplastici, nei quali suole con una certa costanza esser positiva nel periodo cachettico.

La positività della reazione è data da sostanze di natura ancora non ben definita: non è in relazione col grado di concentrazione di prodotti eliminati con le orine sia di sani che di malati, ma è determinata solo da sostanze che si producono in certi stati patologici.

La colorazione giallo-oro della reazione positiva è l'effetto non di un semplice processo di ossidazione o di precipitazione dell'ossido di manganese, ma di una vera combinazione chimica, la quale avviene fra dette sostanze e il permanganato di potassio.

BIBLIOGRAFIA.

WEISZ. Wien. Klin. Woch., 1906, n. 44.
ID. Ibid., 1907, n. 33.
ID. Mediz. Klinik, 1910, n. 22 e 42.
ID. Münch.. med. Woch., 1911, n. 25.
VITRY e MLADENOFF. Comptes rendus de la Soc. de Biol., 1912, n. 32.
MLADENOFF. Thèse de Paris, 1913.
VITRY. Bull. et Mém. de la Soc. de Méd. de Paris, 1913, n. 5.
PIERRET e LEROE. Echo méd. du Nord. 1913, 6 aprile.
PIERRET e BARDOU. Echo méd. du Nord, 1913, 13 aprile.
LAVASTINE, GRANDJEAN, MERKLEN, DUFOUR. Soc. méd. des Hôp., 17 giugno 1913.
DOZZI. Gazz. Osped. e Cliniche, 1913, n. 79.
SALUSTRI. Soc. Eustachiana di Camerino, aprile 1913.
ID. Policlinico, Sez. Prat., 1913, n. 48.
M.lle COTTIN. Rivista med. de la Suisse Romande, 1913, n. 8.
TECON e AIMARD. Paris méd., 1913, 29 nov.
DOMINICI. Riv. med., 1913, n. 9.
ZANIBONI. Pensiero medico, 1913, n. 38.
NICOLA. Gazz. Osped. e Clinic., 1913, n. 141.
DORGE. *Contribution à l'étude de la reaction de Weisz.* Thèse de Lille, 1913.
RODANO e DALLA PORTA. Riv. crit. di Clin. med., 1913, 13 dic.
OTT e ROSSI. Il Tommasi, 1913, n. 25.
FOARE. *La reaction de M. Weisz.* Thèse de Paris, 1913.
TULIATO. Gazz. Osped. e Clin., 1914, n. 63.
SALMONI. Rend. Ospedal., 1913. — Schio, Tipogr. Commerciale, 1914.
BALDUZZI e BALLERO. Gazz. Osped., 1914, n. 133.
PIGNACCA. Gazz. Osped., 1914, n. 34.
RONCO. Il mese terapeutico, luglio 1914.
BRELET. Gazz. des Hôpit., anno 87, n. 52.
CAFORIO. Giorn. intern. scienze med., 1914, n. 1.
KEIM e VIGOT. Rev. de Med., 1914, n. 16.
MARCANTONI. Gazz. Osped., 1914, n. 19.
COURMONT. Paris méd., 1914, n. 5.
MARTELLI e RIZZETTI. Policlinico, sez. med., 1914, n. 4.
CURTI. Gaz. intern. med. e chir., 1914, n. 18.
SALA. L'Ospedale Maggiore, 1914, n. 3.
CANDELA. Gazz. Intern. med. e chir., 1914, n. 48.
BERTOLINI. Pensiero medico, 1914, n. 19.
PAGANI. Ibid., n. 25-26.
SPIRITO. *Sulla reazione di M. Weisz in ginecologia.* Napoli, Tecio, 1914.
VALBUSA. Policlinico, Sez. Prat., 1914, n. 22.
GUERRA-COPPIOLI. Riv. crit. di clin. med., 1914, n. 23.
CARLINI. Ann. Ostet. e Ginecol., 1914, n. 11.
DE MICHELE. Gazz. intern. scienze med., 1915, n. 3.
FERRANNINI. Rif. med., 1915, n. 18.
LEVI. Liguria medica, 1915, n. 1.
GENOESE. Policlinico, Sez. Med., 1915, n. 12.
JONA. Il Pensiero med., 1915, n. 16.
ZANNINI. Gazz. intern. di med., chir., e igiene, 1915, n. 20.
BELGRANO. Policlinico, Sez. Chir., 1916, n. 9.
MAREK. Wien. Klin. Woch., 1916, 13 luglio.
Dott.a LOLLINI. Policlinico, Sez. Prat., 1917, n. 10.
CANTONI. Citato da LOLLINI.
PANCRAZIO. Gazz. Osped., 1920, n. 3.
BINDI. Ibid., n. 84.
BAGLIONI. Ibid., 1921, n. 7.

III.

ISTITUTO DI CLINICA PEDIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI
diretto dal prof. R. JEMMA

Vaccinoprofilassi antipertossica

(Osservazioni cliniche e ricerche immunitarie)

del dott. LUIGI AURICCHIO, assistente.

I tentativi continui e gl'innumerevoli mezzi escogitati per combattere la pertosse c'indicano quanto in ogni epoca questa malattia abbia giustamente preoccupato e tuttora preoccupi la mente del pediatra.

Pubblicazioni recenti apparse nella letteratura medica danno dell'entità di tale affezione un quadro impressionante.

Il Reiche, che ha avuto occasione di seguire al tavolo anatomico 66 bambini morti in seguito a pertosse, 30 dei quali al di sotto di un anno, in base a statistiche asserisce che tra il morbillo, la scarlattina, la difterite e la pertosse, quest'ultima è la malattia infettiva che provoca la massima mortalità nell'infanzia.

Pospischill, che da molti anni dirige in Vienna un ospedale esclusivamente adibito al ricovero di bambini pertossici, in un interessante ed originale contributo alla clinica e all'epidemiologia della pertosse, frutto di studi accurati su circa 30 mila casi, fa spesso rilievi di gravità tale, da lasciare nel lettore la impressione di trovarsi di fronte a tutt'altra malattia.

Benchè da noi la pertosse non rivesta che eccezionalmente quella gravità che in altri paesi spesso assume, tuttavia essa resta tra le malattie diffusive dell'infanzia una delle più temibili, sia per gli effetti immediati dovuti al meccanismo stesso dei parossismi di tosse, sia, sopratutto, per lo stato di anergia che induce nell'organismo che ne resta affetto. È per questo stato di anergia che le infezioni secondarie trovano facile attecchimento o, ciò che è più grave, un'infezione tubercolare latente, che sarebbe forse rimasta tale per tutta la vita, si rende attiva e manifesta. E chi ha pratica di clinica dell'infanzia conosce con quanta frequenza l'inizio di manifestazioni tubercolari nei bambini segua da vicino la scomparsa dei sintomi della pertosse. La profilassi, quindi, di questa malattia infettiva s'impone quale problema importante dal punto di vista sociale.

Qui non è possibile una profilassi limitata all'applicazione dei comuni mezzi che l'igiene detta per arginare un'epidemia.

La pertosse è una malattia a decorso protratto e, ammenochè non esistano complicanze, riesce difficile mantenere rinchiusi in ambienti limitati i malati di pertosse, chè anzi questi vengono condotti all'aperto, costituendo l'aria libera uno dei capisaldi della terapia.

Il problema della profilassi pertanto, al pari di quello della terapia, noi crediamo vada risolto prevalentemente dall'immunizzazione attiva, convenientemente praticata mediante la vaccinazione omologa.

I primi tentativi di vaccinoprofilassi coincidono con quelli di vaccinoterapia. Dal 1912, per opera specialmente di ricercatori americani, la letteratura medica registra una serie di osservazioni cliniche sul valore profilattico di vaccini preparati col b. di Bordet e Gengou.

Dopo le scarse osservazioni di dubbio valore di Saunders, Johnson, White, Zahorsky e di altri sperimentatori, importanti furono i risultati segnalati da Hess. Durante un'epidemia in un asilo infantile di New-York, egli potè constatare che su 224 bambini, esposti al contagio e vaccinati, solo in 20 si manifestò successivamente la pertosse, mentre su altri 130 bambini dello stesso asilo, non vaccinati, 60 contrassero la malattia. È da notare che la dose di vaccino usata in 3 iniezioni fu rispettivamente di 100, 200 e 700 milioni di germi.

Luttinger, su più vaste osservazioni nel Dipartimento della Salute Pubblica di New-York, potè confermare che il vaccino usato in larga dose previene lo sviluppo della pertosse.

Da noi Caronia, avendo praticata la vaccinazione antipertossica a scopo profilattico in 18 bambini, tutti al disotto dei 2 anni ed esposti al sicuro contagio, soltanto in 3 di essi vide manifestarsi la malattia, ma all'inizio della vaccinazione ed a caratteri molto attenuati. Quest'Autore introdusse l'uso di fortissime dosi di vaccino sia per la terapia che per la profilassi.

Al IX Congresso Pediatrico Italiano Randegger comunicava che di 19 bambini, tutti al disotto dei 5 anni ed esposti al sicuro contagio, vaccinati a scopo profilattico, 18 restarono immuni ed uno solo contrasse la pertosse.

Barenberg, Bloom, Bogert, ed altri AA., che hanno sperimentato il vaccino antipertossico, compresi quelli che non riconoscono nella vaccinazione un valido mezzo di terapia, tutti convengono nell'affermare che l'immunoprofilassi è l'unico metodo razionale ed efficace per prevenire la pertosse.

Oltre le numerose osservazioni cliniche, non sono mancate ricerche immunitarie dirette a dimostrare la formazione di anticorpi specifici nell'organismo vaccinato.

Interessanti sopratutto sono i controlli fatti da Huenekens sull'efficacia della vaccinoprofilassi antipertossica mediante la prova della deviazione del complemento.

Quest'Autore credette limitare la ricerca degli anticorpi specifici a questa unica prova biologica, partendo dal concetto che Shiga, Wollstein, Povitsky, Worth ed altri ritengono che il reperto delle agglutinine nel sangue circolante non sia costante, mentre la prova della deviazione del complemento è sensibilissima e costante in tutti i casi e costituisce la prova biologica differenziale più sicura per il b. di Bordet e Gengou. Egli potette così stabilire in un primo tempo che il vaccino della pertosse, inoculato a scopo profilattico in bambini sani, provoca quasi costantemente la formazione di anticorpi specifici e, in una seconda serie di ricerche, dimostrò che il potere immunizzante del vaccino diminuisce a breve distanza dalla data di preparazione. Un vaccino preparato da 2-3 mesi, inoculato a dosi molto elevate, produceva formazione di anticorpi soltanto nel 12,5 % dei casi trattati, mentre lo stesso vaccino, alle stesse dosi, iniettato non oltre una settimana dalla data di preparazione, conferiva l'immunità nel 100 % dei casi.

Basterebbe, a tal proposito, considerare l'estrema rapidità con la quale il

vaccino allestito con i germi della pertosse perde del suo potere antigene, il contenuto batterico spesso inadeguato ed il fatto inoltre, di non minore importanza, che il più delle volte il vaccino viene preparato con stipiti da collezione di laboratorio, che attraverso i successivi passaggi nei terreni di cultura si sono andati attenuando nella loro virulenza, per spiegare agevolmente la disparità di opinioni oggi esistenti sulla efficacia della vaccinazione antipertossica.

***

Allo scopo di sperimentare il valore della vaccinoprofilassi, durante una epidemia di pertosse, all'inizio della scorsa estate, presi a vaccinare sistematicamente tutti i bambini appartenenti a famiglie nelle quali si era manifestato qualche caso di pertosse, capitato alla nostra osservazione.

Si tenne conto solamente di soggetti che non avevano oltrepassato il 5° anno di età e che non avevano per lo innanzi superata tale infezione. Fu possibile così estendere le nostre osservazioni a soli 40 bambini, esposti al sicuro contagio famigliare.

Il vaccino fu preparato ogni 10-12 giorni nel modo seguente: semina da 4 stipiti diversi di b. di Bordet e Gengou, sospensione delle culture a 24 ore di sviluppo in soluzione fisiologica fenicata al 0,5 %, dosaggio a 2 miliardi circa di germi per cc. Nelle successive preparazioni curai di sostituire lo stipite di più remota data con qualche altro di recente isolato.

In ogni soggetto furono praticate 3 iniezioni intramuscolari di vaccino a giorni alterni: la prima di 2 cc., le successive di 3 cc. ognuna, seguendo poi i soggetti vaccinati fin quando fu possibile.

I risultati delle osservazioni, raggruppate per famiglia, furono i seguenti:

OSSERVAZIONE I (casi 2). — Armando V., di anni 5, da 10 giorni è malato di pertosse contratta in un asilo. Un fratello di anni 2,1/2 e una sorella di mesi 10 sono vaccinati e seguiti per 25 giorni: nessuna manifestazione morbosa. Nella bambina la 1ª iniezione provoca lieve reazione febbrile.

OSSERVAZIONE II (casi 3). — Maria G., di anni 6, è malata da 8 giorni; 3 fratelli, rispettivamente di anni 5, di anni 3 e di anni 1, vaccinati e seguiti per un mese, restano immuni.

OSSERVAZIONE III (caso 1). — Arturo S., di anni 5, malato da 12 giorni. Un fratello di anni 3 ½, vaccinato e seguito per 20 giorni, resta immune. La 1ª e la 2ª iniezione provocano lieve reazione febbrile.

OSSERVAZIONE IV (casi 2). — Carlo V., di anni 4, malato da otto giorni. Un fratello di anni 3 e una sorella di anni 1 ½, vaccinati e seguiti per un mese, restano immuni.

OSSERVAZIONE V (casi 3). — Anna R., di anni 7, ha pertosse da 16 giorni e una sorella di mesi 10 da 6 giorni. Tre fratellini, rispettivamente di anni 5, di anni 3 ½ e di anni 2, vaccinati e seguiti per 40 giorni, restano immuni.

OSSERVAZIONE VI (casi 2). — Rosa V., di anni 4, malata da 12 giorni. Una sorellina di anni 2 e un fratellino di mesi 2, sono vaccinati e seguiti per un mese: la bambina resta immune; nel bambino di 2 mesi, dopo la seconda iniezione di vaccino, si manifestano i primi fenomeni catarrali della malattia, che decorre a carattere benigno e senz'alcuna complicanza.

OSSERVAZIONE VII (caso 1). — Francesco T., di anni 6, è malato da una settimana. Un fratello di anni 4, vaccinato e seguito per 40 giorni, resta immune. La prima iniezione provoca lieve reazione febbrile.

OSSERVAZIONE VIII (casi 4). — Francesco G., di anni 7, ammalato da 12 giorni. Due fratelli e una sorella, rispettivamente di anni 5, di anni 3 e di anni 1, e un cugino di anni 5 sono vaccinati e seguiti per un mese. In questo

ultimo bambino, dopo la prima iniezione di vaccino, che fu seguita da lieve rialzo termico, si svilupparono le prime manifestazioni della pertosse, che decorse poi con una sintomatologia lieve. Gli altri 3 restarono immuni.

OSSERVAZIONE IX (casi 2). — Ciro E., di anni 5, malato da 10 giorni. Due sorelle, una di 3 anni e l'altra di 1, vaccinate e seguite per 25 giorni, restano immuni.

OSSERVAZIONE X (casi 3). — Carlo N., di anni 9, è malato da 15 giorni: una sorella di anni 7, è malata da 5 giorni. Tre sorelle, rispettivamente di anni 5, di anni 3 e di anni 1, vaccinate e seguite per 40 giorni, restano immuni. Nella bambina di 1 anno l'ultima iniezione fu seguita da modica reazione locale.

OSSERVAZIONE XI (caso 1). — Carmela C., di anni 5, è malata da 10 giorni. Un fratello di anni 2 ½, vaccinato e seguito per 20 giorni, resta immune.

OSSERVAZIONE XII (casi 3). — Assunta F., di anni 6, malata da 8 giorni. Una sorella di anni 5 e due fratelli, di anni 3 e di anni 1, vaccinati e seguiti per un mese, restano immuni.

OSSERVAZIONE XIII (casi 2). — Armando L., di anni 4, malato da una settimana. Una sorella di anni 3 e un fratello di anni 1, vaccinati e seguiti per 20 giorni restano immuni.

OSSERVAZIONE XIV (casi 2). — Anna V., di anni 6, malata da 15 giorni; una sorella di anni 4 ½, malata da 6 giorni. Due fratelli, uno di anni 3, l'altro di anni 1, vaccinati e seguiti per 40 giorni, restano immuni.

OSSERVAZIONE XV (caso 1). — Giovanni R., di anni 4, malato da una settimana. Una sorella di anni 2, vaccinata e seguita per un mese, resta immune. La 2ª e la 3ª iniezione provocarono lieve reazione febbrile.

OSSERVAZIONE XVI (casi 3). — Francesco G., di anni 8, malato da una settimana; 3 fratellini di anni 5, 3 e 2, vaccinati e seguiti per 25 giorni, restano immuni.

OSSERVAZIONE XVII (casi 2). — Anna ed Ernesto P., gemelli, di anni 2, malati da 13 giorni. Una sorella di anni 5 e un fratello di anni 4, vaccinati e seguiti per 20 giorni, restano immuni.

OSSERVAZIONE XVIII (caso 1). — Anna Ch., di anni 5, malata da 8 giorni. Un fratellino di anni 4, vaccinato e seguito per 20 giorni, resta immune.

OSSERVAZIONE XIX (casi 2). — Giovanni C., di anni 7, malato da 10 giorni. Due sorelline, di anni 5 e di anni 3, vaccinate e seguite per un mese, restano immuni.

Le nostre osservazioni, benchè limitate a solo 40 casi, dimostrano che il vaccino omologo, da noi preparato e inoculato con le norme riferite, prevenne lo sviluppo della pertosse in 38 bambini sicuramente esposti al contagio familiare.

Nei due casi, in cui la malattia s'iniziò mentre si procedeva alla vaccinazione profilattica (v. osservaz. VI e VIII), bisogna ammettere che con ogni probabilità l'infezione già incubava. La vaccinazione precoce, continuata in questi soggetti a scopo terapeutico, dette i migliori risultati: la malattia, anche nel lattante di 2 mesi, decorse senza alcuna complicanza, a caratteri molto attenuati e fu di breve durata.

Le alte dosi di vaccino da noi usate furono in genere ben tollerate anche dai bambini della prima infanzia. Soltanto in 5 casi all'iniezione tenne dietro una lieve reazione generale, limitata a modico e breve rialzo termico; in un solo caso notammo una lieve reazione locale.

***

Contemporaneamente alle osservazioni cliniche innanzi esposte, istituii una serie di ricerche sierologiche dirette a controllare sperimentalmente il potere immunizzante del vaccino.

Le ricerche furono condotte in 10 bambini, accolti in Clinica, tutti al disotto dei 5 anni e che mai avevano sofferto pertosse. La vaccinazione fu praticata col vaccino precedentemente usato e con le identiche modalità.

Prima, durante e dopo la vaccinazione furono ricercati gli anticorpi specifici, sia con la prova della deviazione del complemento, che con quella della agglutinazione. In pari tempo fu determinato anche l'indice opsonico, restando questo uno dei mezzi di laboratorio più sicuri per mettere in evidenza lo stato immunitario di un organismo di fronte a un determinato germe.

L'antigene per la prova della deviazione del complemento fu allestito sospendendo in soluzione fisiologica culture di 48 ore di b. di Bordet e Gengou e, previo saggio del potere anticomplementare, fu dosato e controllato con sieri di bambini normali al disotto di 2 anni e con sieri di bambini affetti da pertosse da oltre un mese.

Con le stesse culture, debitamente diluite in soluzione fisiologica, fu preparata la emulsione batterica per la prova del potere agglutinante.

Per la determinazione del potere fagocitario fu usata la stessa emulsione molto diluita.

Riguardo alla tecnica per quest'ultima prova, fu seguita quella descritta da Nasso, che corrisponde al metodo originale di Wright con qualche modificazione. Il numero dei germi fu sempre contato su cento leucociti.

L'indice opsonico fu desunto in ciascuna ricerca dal numero di germi fagocitati durante e dopo la vaccinazione rapportato al numero di germi fagocitati prima del trattamento.

I risultati furono i seguenti:

RICERCA I. — Francesco G., di anni 3 ½, vaccinato il 24, 26 e 28 giugno.
Prima della vaccinazione: Agglutinazione: negativa; Reazione di Wassermann: negativa; Potere fagocitario: 120.
26 giugno: Agglutinazione (1: 10 a 1: 100): negativa; Reazione di Wassermann: negativa; Potere fagocitario: 480; Indice opsonico: 4.
1° luglio: Agglutinazione: positiva fino a 1: 25; Reazione di Wassermann: parziale (±); Potere fagocitario: 1500; Indice opsonico: 12,5.
5 luglio: Agglutinazione: positiva fino a 1: 50; Reazione di Wassermann: positiva (+); Potere fagocitario: 2200; Indice opsonico: 18,3.
20 luglio: Agglutinazione: positiva fino a 1: 100; Reazione di Wassermann: inibizione completa dell'emolisi (+ + +); Potere fagocitario: 2100; Indice opsonico: 17,5.
10 agosto: Agglutinazione: positiva fino a 1: 50; Reazione di Wassermann: inibizione completa dell'emolisi (+ + +); Potere fagocitario: 1130; Indice opsonico: 9,4.

RICERCA II. — Arturo A., di anni 3, vaccinato il 24, 26 e 28 giugno.
Prima della vaccinazione: Agglutinazione: negativa; Reazione di Wassermann: negativa; Potere fagocitario: 200.
26 giugno: Agglutinazione: negativa; Reazione di Wassermann: negativa; Potere fagocitario: 730; Indice opsonico: 3,6.
1° luglio: Agglutinazione: positiva fino a 1.50; Reazione di Wassermann: parziale (+); Potere fagocitario: 1120; Indice opsonico: 5,6.
5 luglio: Agglutinazione: positiva fino a 1: 100; Reazione di Wassermann: positiva (+ +); Potere fagocitario: 2100; Indice opsonico: 10,5.
20 luglio: Agglutinazione: positiva fino a 1: 100; Reazione di Wassermann: inibizione completa dell'emolisi (+ + +); Potere fagocitario: 2650; Indice opsonico: 13,2.

6 agosto: Agglutinazione: positiva fino a 1: 50; Reazione di Wassermann: inibizione completa dell'emolisi (+ + +); Potere fagocitario: 2000; Indice opsonico: 10.

Ricerca III. — Pasquale E., di anni 2 ½, vaccinato il 25, 27 e 29 giugno.
Prima della vaccinazione: Agglutinazione: negativa; Reazione di Wassermann: negativa; Potere fagocitario: 200.
27 giugno: Agglutinazione: positiva (1: 10); Reazione di Wassermann: negativa; Potere fagocitario: 210; Indice opsonico: 1,05.
2 luglio: Agglutinazione: positiva fino a 1: 50; Reazione di Wassermann: negativa; Potere fagocitario: 1300; Indice opsonico: 6,5.
6 luglio: Agglutinazione: positiva fino a 1: 100; Reazione di Wassermann: positiva (+); Potere fagocitario: 1900; Indice opsonico: 9,5.
15 luglio: Agglutinazione: positiva fino a 1: 100; Reazione di Wassermann: inibizione completa dell'emolisi (+ + +); Potere fagocitario: 1500; Indice opsonico: 7,5.
10 agosto: Agglutinazione: positiva fino a 1: 50; Reazione di Wassermann: inibizione completa dell'emolisi (+ + +); Potere fagocitario: 1200; Indice opsonico: 6.

Ricerca IV. — Emma S., di anni 3 ½, vaccinata il 9, 11 e 13 luglio.
Prima della vaccinazione: Agglutinazione: negativa; Reazione di Wassermann: negativa; Potere fagocitario: 320.
12 luglio: Agglutinazione: positiva fino a 1: 25; Reazione di Wassermann: negativa; Potere fagocitario: 550; Indice opsonico: 1,7.
19 luglio: Agglutinazione: positiva fino a 1: 50; Reazione di Wassermann: positiva (+); Potere fagocitario: 1200; Indice opsonico: 3,7.
30 luglio: Agglutinazione: positiva fino a 1: 50; Reazione di Wassermann: positiva (+ +); Potere fagocitario: 1450; Indice opsonico: 4,5.
30 agosto: Agglutinazione: positiva fino a 1: 50; Reazione di Wassermann: inibizione completa dell'emolisi (+ + +); Potere fagocitario: 1400; Indice opsonico: 4,3.

Ricerca V. — Raffaellina L., di mesi 18, vaccinata il 9, 11 e 13 luglio.
Prima della vaccinazione: Agglutinazione: negativa; Reazione di Wassermann: negativa; Potere fagocitario: 195.
12 luglio: Agglutinazione: negativa; Reazione di Wassermann: negativa; Potere fagocitario 950; Indice opsonico: 4,8.
19 luglio: Agglutinazione: positiva fino a 1: 50; Reazione di Wassermann parziale (+); Potere fagocitario: 2100; Indice opsonico: 10,7.
30 luglio: Agglutinazione: positiva fino a 1:200; Reazione di Wassermann: inibizione completa dell'emolisi (+ + +); Potere fagocitario: 1900; Indice opsonico: 9,7.
30 agosto: Agglutinazione: positiva fino a 1:50; Reazione di Wassermann: inibizione completa dell'emolisi (+ + +); Potere fagocitario: 1300; Indice opsonico: 6,5.

Ricerca VI. — Assunta C., di anni 2, vaccinata il 10, 12 e 14 luglio.
Prima della vaccinazione: Agglutinazione: negativa; Reazione di Wassermann: negativa; Potere fagocitario: 240.
12 luglio: Agglutinazione: positiva fino a 1:25; Reazione di Wassermann: negativa; Potere fagocitario: 680; Indice opsonico: 2,8.
19 luglio: Agglutinazione: positiva fino a 1:25; Reazione di Wassermann: negativa; Potere fagocitario: 1.500; Indice opsonico: 6,2.
30 luglio: Agglutinazione: positiva fino a 1:200; Reazione di Wassermann: positiva (+ +); Potere fagocitario: 2000; Indice opsonico: 8,3.
30 agosto: Agglutinazione: positiva fino a 1:50; Reazione di Wassermann: inibizione completa dell'emolisi (+ + +); Potere fagocitario: 900; Indice opsonico: 3,7.

Ricerca VII. — Carlo N., di anni 3, vaccinato il 10, 12 e 14 luglio.
Prima della vaccinazione: Agglutinazione: negativa; Reazione di Wassermann: negativa; Potere fagocitario: 310.

12 luglio: Agglutinazione: negativa; Reazione di Wassermann: negativa; Potere fagocitario: 850; Indice opsonico: 2,7.

19 luglio: Agglutinazione: positiva fino a 1 : 50; Reazione di Wassermann: negativa; Potere fagocitario: 1800; Indice opsonico: 5,8.

30 luglio: Agglutinazione: positiva fino a 1 : 50; Reazione di Wassermann: positiva (+ +); Potere fagocitario: 1900; Indice opsonico: 6,1.

30 agosto: Agglutinazione: positiva fino a 1 : 50; Reazione di Wassermann: inibizione completa dell'emolisi (+ + +); Potere fagocitario: 620; Indice opsonico: 6,2.

Ricerca VIII. — Maria F., di anni 2½, vaccinata l'11, 13 e il 15 luglio.

Prima della vaccinazione: Agglutinazione: negativa; Reazione di Wassermann: negativa; Potere fagocitario: 260.

13 luglio: Agglutinazione: negativa: Reazione di Wassermann: negativa; Potere fagocitario: 530; Indice opsonico: 2,03.

20 luglio: Agglutinazione: positiva fino a 1 : 25; Reazione di Wassermann: negativa; Potere fagocitario: 1150; Indice opsonico: 4,4.

31 luglio: Agglutinazione: positiva fino a 1 : 50; Reazione di Wassermann: positiva (+ +); Potere fagocitario: 1800; Indice opsonico: 6,9.

31 agosto: Agglutinazione: positiva fino a 1 : 50; Reazione di Wassermann: inibizione completa dell'emolisi (+ + +); Potere fagocitario: 940; Indice opsonico: 3,6.

Ricerca IX. — Giacomo S., di anni 2½, vaccinato l'11, 13 e 15 luglio.

Prima della vaccinazione: Agglutinazione: negativa; Reazione di Wassermann: negativa; Potere fagocitario: 280.

13 luglio: Agglutinazione: negativa: Reazione di Wassermann: negativa; Potere fagocitario: 900; Indice opsonico: 3,2.

20 luglio: Agglutinazione: positiva fino a 1 : 25; Reazione di Wassermann: negativa; Potere fagocitario: 1800; Indice opsonico: 6,4.

31 luglio: Agglutinazione: positiva fino a 1 : 100; Reazione di Wassermann: positiva (+); Potere fagocitario: 2000; Indice opsonico: 7,1.

31 agosto: Agglutinazione: positiva fino a 1 : 50; Reazione di Wassermann: inibizione completa dell'emolisi (+ + +); Potere fagocitario: 1100; Indice opsonico: 3,9.

Ricerca X. — Maria L., di anni 3, vaccinata il 13, 15 e 17 luglio.

Prima della vaccinazione: Agglutinazione: negativa; Reazione di Wassermann: negativa; Potere fagocitario: 180.

15 luglio: Agglutinazione: negativa; Reazione di Wassermann: negativa; Potere fagocitario: 590; Indice opsonico: 3,2.

22 luglio: Agglutinazione: positiva fino a 1 : 50; Reazione di Wassermann: positiva (+); Potere fagocitario: 1600; Indice opsonico: 8,8.

1° agosto: Agglutinazione: positiva fino a 1 : 50; Reazione di Wassermann: parziale (+); Potere fagocitario: 1800; Indice opsonico: 10.

1° settembre: Agglutinazione: positiva fino a 1 : 25; Reazione di Wassermann: inibizione completa dell'emolisi (+ + +); Potere fagocitario: 1150; Indice opsonico: 6,3.

Dalle ricerche esposte si deduce che la vaccinazione fu costantemente seguita da formazione di anticorpi specifici e da esaltamento del potere opsonico.

Il potere agglutinante del siero di sangue periferico cominciò ad essere rilevabile in genere 6-8 giorni dopo la prima iniezione di vaccino, raggiunse un massimo 10-20 giorni dopo l'ultima iniezione e si mantenne a tale limite per circa un mese, accennando quindi a diminuire. Il limite di agglutinabilità raggiunto non fu elevato: per lo più oscillò tra 1 : 50 e 1 : 100; in un solo caso si elevò a 1 : 200.

Più sensibile, per quanto relativamente più tardiva, risultò la prova della deviazione del complemento. Questa dimostrò in tutti i casi una graduale inibizione dell'emolisi, che, accennata appena verso il 10°-15° giorno dalla prima

inoculazione di vaccino, raggiunse rapidamente un massimo d'intensità, che si protrasse fino al limite delle nostre osservazioni.

L'indice opsonico mostrò sempre esaltamento considerevole e precoce del potere fagocitario, che si elevò a un massimo dai 10 ai 20 giorni dopo la prima iniezione.

CONCLUSIONI.

I dati tratti dalle nostre osservazioni cliniche dimostrano che il vaccino, preparato di recente con germi di Bordet e Gengou e iniettato ad alte dosi, previene lo sviluppo della pertosse.

Dai risultati delle nostre ricerche si deduce, in armonia con quanto la clinica ci ha fatto precedentemente rilevare, sia a proposito dell'immunoterapia che dell'immunoprofilassi antipertossica, che il vaccino suscita nell'organismo un'immunità attiva squisitamente specifica.

La diffusione in pratica della vaccinazione antipertossica è certo ostacolata dai complessi requisiti del vaccino, che ne limitano l'uso ai centri forniti di adeguati laboratori per la conveniente preparazione di esso; ma bisogna anche considerare che è nei centri dove la popolazione infantile maggiormente si addensa che il contagio è più facile e il problema della profilassi quindi si impone maggiormente.

Settembre, 1922.

BIBLIOGRAFIA.

SAUNDERS, JOHNSON, WHITE, ZAHORSKY. *Pertussis vaccine as a curative and prophylactic agent.* Pediatrics, XXIV, 1912.

RENAUX E. *Réactions sérologiques dans la coqueluche.* Soc. R. des Sciences méd. et natur. de Bruxelles, nov. 1913.

COMBA C. *La pertosse.* Dal trattato delle malattie infettive dell'uomo e degli animali. A. Lustig, vol. II, p. 1015.

HESS A. F. *The use of a series of vaccines in the prophylaxis and treatment of an Epidemic of pertussis* Jl. of. Amer. Med. Ass., sept. 1914

FRIEDLANDER. *The diagnosis of whoopingcough by the complement deviation test.* Amer. ped. Soc. in Arch. of Pediatr., 1, 1914.

LUTTINGER. *The epidemiology of pertussis.* Amer. Jl. of Dis. of Childr., sept. 1915.

CARONIA G. *Vaccinoterapia e vaccinoprofilassi antipertossica.* La Pediatria, 41, 1917.

HUENEKENS E. J. *The prophylactic use of pertussis vaccine controlled by the complement fixation test.* Amer. Jl. of Dis. of Childr., oct. 1917.

ID. *Further report on the use of pertussis vaccine controlled by the complement fixation test.* Amer. Jl. of Dis. of Childr., jl. 1918.

COZZOLINO O. *Rilievi critici su alcune recenti quistioni di contagiosità e di profilassi nella pertosse.* La Pediatria, 17, 1918.

BOGERT F. V. *Experience with vaccine in the prevention of Whooping cough.* Amer. Jl. of Dis. of Childr., 8, 1918.

PARENBERG L. H. *The curative and prophylactic value of vaccine in pertussis.* Amer. Jl. of Dis. of Childr., Jl. 1918.

BLOOM C. J. *Vaccinotherapy. The most rational and effective method of treating whooping cough.* Arch. of Pediatrics, 1, 1919.

ID. *Vaccinotherapy. The most rational and effective method of preventing whooping cough in public institutions.* New Orleans Med. a. surg. Jl. 10, 1921.

NASSO I. *L'indice opsonico in rapporto alla specificità dei vaccini.* La Pediatria, 20, 1920.

RANDEGGER G. *Vaccinoprofilassi e vaccinoterapia della pertosse.* Atti del IX Congresso Pediatrico Italiano.

REICHE F. *Die Sterblichkeit an Keuchhusten.* Med. Klin. 2, 1921.

POSPISCHILL. *Ueber Klinik und Epidemiologie der Pertussis.* Karger. Berlin, 1921.

AURICCHIO L. *La terapia della pertosse.* La Pediatria, 22, 1921.

RIVISTA SINTETICA.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. Vittorio Ascoli

I gas del sangue.

Dott. Tullio De Sanctis-Monaldi, assistente volontario.

La respirazione, che provvede agli scambi gassosi tra l'ambiente ed il sangue e fra il sangue e i tessuti, con i suoi complessi fenomeni non ha avuto un'interpretazione scientifica che nei tempi moderni, benchè nei suoi atti fisiologici avesse sin dall'antichità richiamata su sè l'attenzione dell'uomo. Primo il nostro Leonardo Da Vinci nei suoi Saggi naturalistici con precisione e chiarezza ci indica l'analogia esistente tra il fenomeno della combustione e quello della respirazione: i nomi di G. B. van Helmont, di R. Boyle, di Priestley e di Lavoisier sono legati alle più importanti acquisizioni sul chimismo respiratorio.

Lazzaro Spallanzani fornisce poi con le sue geniali prove sperimentali la base salda della dottrina della *respirazione interna o dei tessuti* intuita dall'illustre matematico piemontese il Lagrange, che rettificava l'errore del Lavoisier.

Si giungeva così alla doppia concezione di una *respirazione esterna*, costituita dallo scambio gassoso tra l'aria contenuta negli alveoli polmonari ed i gas del sangue della piccola circolazione, e di una *respirazione interna*, data dallo scambio gassoso tra i gas del sangue del grande circolo e quelli degli elementi cellulari dei vari tessuti dell'organismo. Se i primi dati facevano ammettere che il sangue rappresentasse il veicolo degli scambi gassosi respiratori e tenesse disciolto o lassamente combinato l'ossigeno e la anidride carbonica, per opera di Boyle e Mayow, che per primi estrassero i gas del sangue col vuoto torricelliano, si iniziarono ricerche sistematiche per determinarli qualitativamente e quantitativamente e comparare tra loro quelli estratti dal sangue venoso e quelli dal sangue arterioso.

Il Davy si servì del riscaldamento quale mezzo fisico per estrarre dal sangue i gas, mentre il Priesley, il Fontana ed altri adoperarono il metodo della semplice diffusione, sia ponendo il sangue a contatto con gas indifferenti, quali l'idrogeno o l'azoto, sia agitandolo o facendolo attraversare da una corrente di detti gas.

Il Magnus con alto rigore scientifico praticò col suo apparecchio le analisi dei gas del sangue e dimostrò che sia il sangue arterioso che il venoso contengono anidride carbonica, ossigeno e azoto; che l'anidride carbonica è prevalente nel sangue venoso, l'ossigeno nell'arterioso ed interpretò lo scambio gassoso polmonare quale effetto di una semplice diffusione in accordo alla legge formulata da Dalton. Ed appunto alcune leggi fisiche, che è bene brevemente ricordare, regolano le modificazioni nella tensione dei gas.

a) Due gas che non formano tra loro alcuna combinazione chimica posti a contatto penetrano l'uno nell'altro formando una miscela uniforme. Questo fenomeno costituisce *la diffusione dei gas;*

b) La forza con cui le molecole dei gas tendono ad espandersi in tutte le direzioni dicesi *tensione dei gas*. A parità di condizioni la pressione di un gas è inversamente proporzionale al suo volume (Boyle e Mariotte);

c) Coefficiente di solubilità di un gas è la quantità di gas assunta dall'unità di volume del liquido a temperatura e pressione costante;

d) In soluzioni contenenti sostanze chimiche con le quali il gas può entrare in combinazione, il gas combinato non esercita alcuna influenza sulla tensione che sarà indipendente dal quantitativo;

e) Un miscuglio di più aeriformi, contenuti in un certo volume, eserciterà una pressione uguale alla somma delle pressioni che eserciterebbe rispettivamente ciascuno dei gas mescolati se riempisse da solo quel volume, nella stessa quantità in cui entra nel miscuglio (Dalton);

f) Un volume di liquido può assorbire successivamente o simultaneamente più gas, in volume diverso secondo il rispettivo coefficiente di assorbimento, ed ogni gas assorbito trovasi in una tensione proporzionale al volume che esso ha nella mescolanza gassosa assorbita. Quindi la legge di Bunsen si può così enunciare: La massa di gas assorbita a una temperatura determinata, dall'unità di volume d'un liquido, è proporzionale alla sua pressione parziale.

***

Le antiche determinazioni di Magnus sono state confermate da quelle della scuola di Pfluger, e si è visto che il sangue arterioso del cane contiene volumi 22,6 % di O a 0° e 760 mm. Hg., vol. 34,3 % di CO^2 e vol. 1,8 % di N; quello dell'uomo contiene: vol. 21,6 % di O, vol. 40,3 % di CO^2 e vol. 1,5 % di N.

Il sangue venoso ha un contenuto gassoso più variabile e questo è facile a comprendere essendo esso intimamente legato alla velocità circolatoria e all'attività del ricambio dei tessuti che irrora e dai quali ritorna. Lo Zuntz dà per il sangue venoso umano queste medie: vol. 14,45 % di O - vol. 48,5 di CO^2 e vol. 1,5 % - 1,7 % di N. Cifre queste ultime che come vedremo sono di parecchio inferiori alle medie che si ottengono adoperando gli apparecchi moderni ed apportando ai risultati con essi ottenuti quelle correzioni che ci permettono d'avere errori del tutto trascurabili.

I metodi fisico-chimici proposti dai vari autori sono numerosi e noi non citeremo che i più importanti e quelli che hanno dimostrato di poter ancora resistere alle critiche.

Basandosi sul principio della diffusione il Krog ha proposto il suo *tonometro* e il suo *microtonometro,* lievemente modificati poi dal Bohr, nei quali una quantità più o meno grande di sangue viene portata a contatto con una bolla di aria sino a che si sia stabilito un equilibrio tra la tensione dei gas del sangue e quelli della bolla di aria. Si fa passare allora questa bolla in una buretta calibrata e se ne misura esattamente il volume, poi la si fa attraversare una soluzione di idrato di K: ed una nuova lettura del volume della bolla ci indicherà, per differenza, l' CO^2 assorbito. Infine la bolla di aria è portata

a contatto con una soluzione alcalina di acido pirogallico si che l'O venga in totalità assorbito. La differenza tra la penultima e l'ultima lettura nel volume della bolla di aria misurerà la quantità di O. Ma nuovi metodi, di tecnica più semplice, pur essendo rigorosamene esatti, sono oggi alla portata dei ricercatori ed in prima linea stanno gli apparecchi di Barcroft, di Van Slyke e di Haldane.

Quest'ultimo molto semplice tanto da essere ora di grande uso in ricerche cliniche, consta di due palloncini di vetro di eguale volume, ognuno diviso in due camere tra loro comunicanti secondo la reciproca posizione delle parti di vetro, immersi in un bagno d'acqua ed in unione con un piccolo e sensibilissimo manometro ad acqua e con una pipetta calibrata. Il sangue è portato nella camera inferiore di uno dei due palloncini, sotto una soluzione di carbonato di soda anidro a cui si è aggiunta una piccola quantità di saponina. Nella camera superiore viene messa una soluzione di ferricianuro di potassio e poi tutto il palloncino è unito alla buretta e al manometro. L'altro palloncino, che funziona da termo-barometro, contiene solo la soluzione di carbonato di soda e di ferricianuro. Letto il livello della buretta, si agita nel bagno il palloncino contenente il sangue perchè questo si emolizzi e contemporaneamente assuma ancora tutto quell'O che è capace di fissare. Quando il livello della buretta non si sposta più, come viene indicato dal manometro, segnata la quantità di ossigeno che ha ancora assunto il sangue, si fa discendere dalla camera superiore il ferricianuro di potassio. Esso ha la proprietà di liberare dal sangue tutto l'O combinato con l'emoglobina ed il volume di esso sarà indicato dal livello della buretta. Per differenza tra il volume dell'O totale sviluppato e quello precedentemente assunto si conosce il volume di O contenuto nella quantità di sangue adoperata, volume che va corretto per quel tanto di gas che alla temperatura del bagno è rimasto disciolto nel liquido e che bisogna poi riportare a 0° e 760 mm. Hg.

Lo stesso apparecchio può essere adoperato per la determinazione del CO^2 del sangue arterioso e venoso, ma più pratico e perchè fonte di minori errori è l'apparecchio di Van Slyke.

Esso è costituito da una pipetta del volume di 50 cc. la cui parte superiore ristretta, del volume di cc. 1, diviso in centesimi, comunica per mezzo di un rubinetto a doppia via con un imbutino anch'esso graduato che serve a ricevere il sangue o il plasma da esaminare. Sotto il palloncino inferiore della pipetta v'è un tubo ad U ed un rubinetto a due vie fa comunicare il palloncino ora con l'una ora con l'altra delle branche del tubo ad U il cui arco è unito per mezzo di un robusto tubo di gomma ad un pallone contenente Hg. e che può spostarsi in senso verticale. Tutto l'apparecchio si riempie di Hg.: 1 cc. di sangue si introduce nella pipetta per mezzo dell'imbutino: vi si aggiunge 1 cc. di acqua distillata bollita e cc. 0,3 di soluzione di acido tartarico al 20 per cento. Abbassando il pallone di mercurio si produce il vuoto nella pipetta, e un'agitazione, che si imprime al liquido per un certo tempo, farà liberare tutto il CO^2 in questo contenuto. Allora si apre il rubinetto inferiore e tutto il liquido si fa passare in una delle due branche del tubo U ponendo attenzione che il gas rimanga tutto nella parte superiore dell'apparecchio. Per l'altra branca del tubo si fa risalire il Hg. in modo da leggere il

vol. del CO^2 alla pressione atmosferica, nella parte sup. ristretta e graduata dalla pipetta. Riducendo il volume letto a 0° e 760 mm. di Hg. di pressione e riportando a 100, si conosce in volume la quantità di CO^2 fissata come bicarbonato da 100 cc. di sangue o di plasma a seconda che si è adoperato l'uno o l'altro.

Le determinazioni comparative delle pressioni parziali del CO^2 e dell'O nel sangue arterioso e venoso messe a confronto con quelle dell'aria inspirata, ed ispirata, contribuirono alla dimostrazione scientifica di quel concetto secondo il quale lo scambio gassoso tra sangue della piccola circolazione e l'aria alveolare si compie secondo la succitata legge di Dalton sulla diffusione. I gas vanno dai punti a maggior tensione verso quelli ove essa è minore sino a che l'equilibrio non sia raggiunto. Ecco che con veste scientifica risorgeva la vecchia concezione patologica sulla variazione della reazione (degli umori) del mezzo organico colla quale il Boe Silvius tentava spiegare nel XVII secolo ogni fenomeno morboso.

E poichè la respirazione del sangue è in funzione della respirazione interna dei tessuti oltre i procedimenti diretti o titrimetrici, grossolani ed imperfetti, quelli indiretti o gazometrici vennero applicati allo studio delle modificazioni della reazione sanguigna. Lo studio della reazione del sangue ha appassionato un numero enorme di ricercatori e non v'è campo della patologia ove esso non abbia portato le sue indagini. Così, furono largamente studiate le modificazioni della reazione del sangue negli stati febbrili, nelle emopatie, nella tubercolosi, nella sifilide, colera, carbonchio, malaria. Ma il gruppo delle malattie del ricambio è stato quello che ha attirato l'attenzione degli studiosi più di ogni altro, ed il capitolo dell'acidosi originariamente solo ad esse legato si é andato via via estendendo specie nel suo significato clinico, si che oggi si ammette che in numerose condizioni morbose, indipendentemente dal diabete si possa realizzare uno stato di acidosi. L'enorme messe bibliografica che si è venuta man mano accumulando si può dividere in due grandi gruppi, l'uno comprende gli studi rivolti ad investigare i vari momenti determinanti l'intossicazione acida, l'altro quelli che tentano stabilire una terapia curativa e preventiva dell'acidosi. Acidosi si è riscontrata nei tumori dello stomaco ed intestino, nelle donne incinte con vomiti incoercibili, nei bambini con vomiti ciclici, in alcune malattie acute del fegato, in alcune appendiciti, salpingiti, colecistiti, e nei casi di nefrite complicati a sintomi uremici. Alla antica definizione dell'acidosi, una più generale veniva recentemente sostituita: « col nome di acidosi s'intende l'apparizione in eccesso nell'organismo, che non può ossidarle, di sostanze organiche a funzione acida ». Ma nello stesso tempo che si allargava il significato clinico della parola acidosi, se ne modificavano le concezioni fisio-patologiche, ed oggi gli autori inglesi ed americani che molto hanno lavorato sull'argomento, sono concordi nel dire che acidosi non significa acidità, ma ipo-alcalinità del sangue o diminuzione della sua riserva alcalina. Questo nuovo concetto dell'acidosi può essere brevemente chiarito considerando:

1° l'alcalinità del sangue normale;

2° il suo meccanismo regolatore, la riserva alcalina, le sostanze tampone.

* * *

La reazione del sangue è alcalina, poichè con la determinazione dei suoi ioni di H vediamo che essi sono in numero minore che non gli idrossilioni. In senso fisico-chimico, secondo le teorie di Arrhenius sulla dissociazione elettrolitica, noi sappiamo che l'acqua si può dissociare così: H' + OH' H_2O cioè in ioni di idrogeno e ioni ossidrilici e che la velocità di questa reazione, sia in un senso che nell'altro è proporzionale alle rispettive concentrazioni. Gli idrogenioni (H' +) rappresentano l'elemento acido, gli idrossilioni (OH—) quello basico.

Orbene una soluzione è neutra quando il numero degli H' è uguale a quello degli OH', acida se predominano gli H', alcalina se gli OH' sono in numero maggiore. Perciò la reazione di un liquido che prima si riteneva come una funzione delle molecole, oggi dal punto di vista fisico-chimico è in funzione degli ioni, che ci permettono di conoscerne la reazione vera ed attuale. Un litro di acqua pura e neutra contiene un numero di H' e di OH' pari agli H' e agli OH' che contiene un litro di una soluzione normale di acido e di alcali diluito ad 1 per 10,000,000. La sua concentrazione in ioni, che secondo Sorensen si indica con lettera pH', e secondo Michaëlis con la lettera h, è uguale $N \frac{1}{10.000.000}$ cioè 10^7 N o più semplicemente, prendendone il log. negativo, h = 7. Una soluzione è acida se pH < 7, alcalina se pH > 7. La reazione media del sangue in uomini sani è pH = 7.6 calcolata secondo il metodo di Hasselbach. Essa si può conoscere adoperando il metodo elettrometrico, immergendo nel plasma un elettrode di spugna di platino saturo di idrogeno ed uno di Ostwald impolarizzabile; la differenza di potenziale che si misura con un elettrometro, è in funzione della concentrazione in H ioni. Anche con metodi colorimetrici si può giungere alla determinazione della concentrazione in pH, ed uno dei migliori e già su ampia scala controllato è quello di Dale e Lovat Evans (1920) che è una modificazione di quello descritto da Levy, Rowntree e Mariott (1915) in quanto evita gli errori dovuti alle possibili perdite di CO^2 dal sangue e dal dializzato. Si fa dializzare il sangue o il siero, per togliere gli errori dovuti alla diffusione del colore del sangue, dopo averlo saturato con aria alveolare dello stesso individuo, in una borsa di collodio immersa in una soluzione di NaCl che contiene alcune gocce di rosso neutro o fenoftaleina quale indicatore. Il dializzato viene poi confrontato con le soluzioni campione in precedenza preparate. Altro metodo è quello di Hasselbach che partendo dalla determinazione del CO^2 totale nel sangue venoso arterializzato con una miscela di aria e CO^2 a tensione nota, e con la costruzione della curva di dissociazione del CO^2, dà la reazione del sangue applicando la formula generale: $h = \log. K^{CO^2} + \log. (CO^2) - \log. (NaHCO^3)$.

Col metodo di Dale e Lovatt Evans si hanno valori costantemente più alti che col metodo elettrometrico, ma uguali a quelli ottenuti col metodo di Hasselbach.

Negli uomini giovani e in buona salute la reazione oscilla da pH = 7,72 a 7,64, mentre negli stati di acidosi va da pH = 7,60 a 7,37.

Una interessante serie di ricerche praticate col metodo colorimetrico suc-

citato, in malati di cuore ed in rapporto alla dispnea, dagli inglesi Fraser, Ross, Dreyer, dimostra che la reazione del sangue venoso in stato di perfetta salute è all'incirca la stessa del sangue arterioso e che in individui affetti da vizio cardiaco, specie insufficienza aortica, insufficienza e stenosi della mitrale, sia isolate che combinate, purchè in stato di scompenso, la reazione è più alcalina della normale. La dispnea pur essendo uno dei fattori che maggiormente influiscono sulla reazione del sangue, si può trovare associata tanto con alcalemia quanto con acidosi, mentre talora stati gravi di acidosi possono non essere accompagnati da dispnea.

***

Con il metabolismo dei tessuti continuamente si versano in circolo una grande quantità di sostanze acide e pur tuttavia la reazione del sangue negli individui sani si mantiene non solo alcalina ma costante intorno alle cifre che più innanzi abbiamo ricordato. Orbene anche in condizioni morbose, per lungo tempo la reazione del sangue ha valori normali, perchè entrano in azione i quattro processi del meccanismo di regolazione dimostrato da Henderson:

1° eliminazione di CO^2 dai polmoni;
2° entrata in azione delle sostanze tampone;
3° eliminazione di acidi da parte dei reni;
4° produzione di NH^3.

Nella rete capillare e a contatto dei tessuti il sangue si carica di CO^2 che in parte passa in pura soluzione fisica e in parte si combina in CO^3H^2. Aumentata la acidità, il centro respiratorio è stimolato e per il conseguente aumento della ventilazione polmonare il CO^2 in eccesso viene eliminato. Se il sangue, per alterato ricambio degli idrati di carbonio e dei grassi, viene invaso da una forte quantità di acidi non volatili come il solforico, fosforico, lattico, β - ossibutirrico, entrano in azione le sostanze tampone costituite essenzialmente dal bicarbonato di soda e che formano la riserva alcalina del sangue. L'acido forte sposta il CO^2 dal bicarbonato: l'alcalinità del sangue diminuisce, aumenta la ventilazione e l'eccesso di anidride carbonica è eliminato: gli acidi non volatili sono eliminati dai reni e la reazione pH del sangue resta normale. Ma se questi meccanismi di difesa sono insufficienti, malgrado la dispnea, la reazione del sangue diviene sempre meno alcalina, sino a che ancor prima che sia raggiunta la neutralità, si ha la morte. Può quindi esistere una diminuzione della riserva alcalina senza modificazione nella concentrazione in ioni di H. Partendo da queste considerazioni Hasselbach e Gammeltoft hanno distinto le *acidosi compensate*, cioè quelle nelle quali v'è diminuzione della riserva alcalina senza aumento della pH, dalle *acidosi non compensate* nelle quali a una maggiore diminuzione della riserva alcalina si accompagna un aumento nella pH.

Benchè l'acido carbonico come tale ed a sè isolato non si conosca, pur tuttavia per la dissociazione idrolitica bisogna ammettere che esso si formi ogni volta che della CO^2 passa in soluzione: $CO^2 + H^2O = H^2CO^3 = (H) + (HCO^3)$. Nel sangue ne esiste una parte in soluzione fisica, una parte combinata e le

modificazioni del rapporto tra acido carbonico libero del sangue arterioso e bicarbonato del sangue venoso, $\frac{H^2 CO^3}{NaHCO^3}$ permettono di valutare le modificazioni della reazione del sangue. Il sangue arterioso contiene 3 volumi per cento di CO^2 libero e il sangue venoso a 37° con una pressione normale di CO^2, 60 volumi per cento. Il rapporto è quindi di 1/20, rapporto che è un indice esatto della pH. L'aumento o la diminuzione di questo quoziente è proporzionale all'aumento o alla diminuzione della pH, ma non il solo rapporto ha valore nell'indicarci lo stato di acidosi, bensì le variazioni delle quantità assolute di $H^2 CO^3$ e di $NaHCO^3$ sono per loro stesse degli indici preziosi.

Secondo Rashery e Bordet poichè la quantità d'acido carbonico libero nel sangue arterioso è proporzionale alla sua quantità nell'aria alveolare, si può direttamente fare la determinazione sull'aria espirata, servendosi dell'apparecchio di Haldane per i gas respiratori e così conoscere le tensioni dei gas del sangue arterioso.

Mentre negli individui normali la tensione del CO^2 dell'aria alveolare è di 42-46 mm. di Hg. nei diabetici non in stato di acidosi è di 34-45 mm. di Hg. Ma queste determinazioni se dal punto di vista fisiologico e teorico potrebbero essere utilizzate, vengono infirmate nella loro applicazione pratica alla clinica, dalle variazioni notevoli che la digestione che si compia in condizioni patologiche, può apportare al contenuto di CO^2 del sangue e dell'aria respiratoria. Infatti quando per la secrezione del succo gastrico, il sangue abbandona una parte dei suoi costituenti acidi rappresentati dagli ioni Cl. la sua reazione tende a divenire più alcalina; gli ioni Na allora liberi si uniscono al CO^2 libero e formano del bicarbonato di sodio. Per evitare una alcalemia la ventilazione polmonare diminuisce, aumenta la tensione del CO^2 nel sangue e quindi nell'aria alveolare. Questo aumento della tensione del CO^2 alveolare che si osserva fisiologicamente dopo assunzione di cibo, si accentua notevolmente negli stati di ipercloridria, nella gastro-succorrea di Reichmann, mentre manca assolutamente negli individui con anacloridria (achilia gastrica, anemia perniciosa). Nel meccanismo regolatore delle variazioni del CO^2 alveolare entrano in giuoco oltre ai carbonati anche i cloruri per mantenere normale la concentrazione osmotica del sangue. Orbene se aumenta la cloruremia, i carbonati devono essere eliminati dal sangue, e viceversa, si che le differenze nella tensione del CO^2 possono dipendere dalle variazioni nell'equilibrio del cloruro di sodio nel sangue.

***

Le ricerche numerose e accurate che il Van Slyke e i suoi collaboratori hanno praticato sul sangue, mediante l'apparecchio che porta il nome dell'inventore stesso, hanno permesso di determinare il bicarbonato del sangue e di dimostrare che la *capacità* in CO^2, cioè il contenuto totale in acido carbonico libero e combinato è uguale sia nel sangue che nel plasma venoso dopo che il sangue è stato saturato con aria contenente CO^2 a una tensione fissa e conosciuta. Orbene la capacità del plasma in CO^2 oscilla dal 55 al 75 %, in media è del 65 % in volume e i 19/20 sono in forma di bicarbonato, un ventesimo è come H^2CO^3 libero.

Io ho voluto comparare in condizioni fisiologiche normali la capacità in CO^2 del sangue venoso dell'uomo e della donna, servendomi dell'apparecchio di Van Slÿke e ponendomi nell'identiche condizioni di esperimentazione, che qui per brevità non riporto rinviando il lettore alle memorie originali del Van Slyke e Cullen.

TABELLA *A* (uomini).

Numero d'ordine	NOME PROFESSIONE	Età anni	Data della determinazione	Ora della presa del sangue	Durata della stasi m'	CO^2 in cc.	S in cc.	Temperatura Celsius	Pressione barometrica mm. Hg.	CO^2 - Vol. % a gradi 0° e mm. 760 Hg.
1	T. D. S. medico . . .	28	9 - VI - 22	9h,15'	—	0,760	2,5	25°,8	759	69,47
	„ „	„	„ „		1	0,780	2,5	25°,8	759	71,30
2	B. A. portiere. . . .	25	10 - VI - 22	9h	—	0,745	2,5	25°,3	757	68,14
	„ „	„	„ „		2	0,765	2,5	25°,3	757	69,84
3	G. L. chauffeur . . .	24	„ „	9h,45'	—	0,740	3	25°,3	757	67,70
	„ „	„	„ „		2	0,770	3	25°,3	757	70,45
4	A. B. contadino . . .	30	11 - VI - 22	9h,30'	—	0,725	2 5	24°,6	758	66,72
	„ „	„	„ „		3	0,745	2,5	24°,6	758	68,56
5	L. A. medico-sportman	28	11 - VI - 22	9h,20'	—	0,770	3	24°,7	758	71,47
	„ „	„	„ „		2	0,780	3	24°,7	758	72,40

TABELLA *B* (donne).

Numero d'ordine	NOME PROFESSIONE	Età anni	Data della determinazione	Ora della presa del sangue	Durata della stasi m'	CO^2 in cc.	S in cc.	Temperatura Celsius	Pressione barometrica mm. Hg.	CO^2 - Vol. % a gradi 0° e mm. 760 Hg.
1	S. E. lavandaia . . .	32	6 - VI - 22	9h,30'	—	0,590	2,5	24°,8	771	55,29
	„ „	„	„ „		1	0.610	2,5	24°,8	771	57,17
2	D. M. contadina. . .	29	7 - VI - 22	9h,15'	—	0.661	2,5	24°,6	763	61,37
	„ „	„	„ „		2	0,705	2,5	24°,6	763	65,44
3	T. L. dattilografa . .	23	„ „	9h,45'	—	0,690	3	24°,9	764	62,97
	„ „	„	„ „		3	0,710	3	24°,9	764	66.30
4	T. V. impiegata. . .	21	8 - VI - 22	9h,10'	—	0,690	2,5	25°,4	761	63,42
	„ „	„	„ „		2	0,720	2,5	25°,4	761	66,17
5	C. V. donna di casa .	27	9 - VI - 22	9h,45'	—	0,695	3	25°,8	759	55,74
	„ „	„	„ „		2	0,690	3	25°,8	759	63,57

Dai risultati riassunti nelle due tabelle A e B si osserva che:

1° nella donna, la capacità totale di CO^2 nel sangue venoso oscilla tra il 55,29 % e il 63,42 %, cifre inferiori di circa 9,5 volumi per cento, di quelle trovate per l'uomo che oscillano dal 66,72 al 71,47 %, e che concordano in gran parte con quelle trovate dal Van Slyke;

2° il pericolo dell'acidosi è quindi più grande nella donna che nell'uomo;

3° la stasi, praticata prima della presa del sangue per un tempo vario da uno a tre minuti primi, fa aumentare dal 2 al 4 % in media, in volume la quantità di CO^2 contenuta nel plasma, per aumento del CO^2 fisicamente disciolto, ma ancor più per aumento del CO^2 combinato.

Con le determinazioni secondo il metodo di Van Slyke allorchè si ottengono per la capacità del plasma o del sangue in CO^2, valori di parecchio inferiori al 65 % in volume (uomo), si ha a che fare con casi di forte diminuzione della riserva alcalina, cioè siamo in presenza di uno stato (iniziale) di acidosi. Uno sguardo alla seguente tabella riassuntiva di numerose determinazioni praticate in malati della Clinica Medica di Roma, fa vedere come appunto nei vari casi elencati ci si trovasse di fronte a forti diminuzioni della riserva alcalina, specialmente in casi di tumori epiteliali con cachessia, in malattie infettive acute dell'apparato respiratorio, in casi di nefrite, di vizi cardiaci scompensati, in infezioni del sangue, ecc.

***

Mentre la conoscenza del CO^2 alveolare e del CO^3NaH del sangue, e quindi del loro rapporto, sembrerebbe potessero fornire dati sicuri ed importanti per la conoscenza dell'acidosi, come già ho accennato, per i mezzi di difesa che ha l'organismo il rapporto non si altera, e quindi non lo studio di questi valori relativi, ma bensì solo quello isolato dei valori assoluti del CO^2 alveolare e del CO^3NaH del sangue ci può fornire delle indicazioni preziose sul grado e sulla prognosi dell'acidosi.

***

Recentemente due americani Barach e Woodwell hanno studiato il valore terapeutico delle inalazioni di O in vari stati morbosi nei quali esisteva una insufficiente ossigenazione del sangue.

Essi stabilivano con i metodi di analisi del V. Slyke il grado di anossiemia — che può definirsi quella condizione nella quale la quantità di ossigeno che va ai tessuti per mezzo del sangue è insufficiente alla vita normale (Haldane) — misurando la saturazione in ossigeno del sangue venoso e dell'arterioso prelevato con la puntura arteriosa alla Stadie, e poterono così distinguere vari tipi di anossiemia:

1° *anossiemia arteriosa* quella in cui la tensione dell'O nel sangue arterioso è inferiore al 95 % (mal di montagna, edema polmonare);

2° *anossiemia da stasi* nella quale la tensione dell'O nel sangue venoso è inferiore al 65 %;

3° *anossiemia anemica* quella determinata da una diminuzione della emoglobina del sangue che dovrebbe portare l'O ai tessuti;

TABELLA C.

Numero d'ordine	DIAGNOSI	Data della determinazione	Ora della presa del sangue	CO^2 in cc.	S in cc.	Temperatura Celsius	Pressione barometrica mm. Hg	CO^2 vol. % a gradi 0° c mm. 760 Hg.	
1	Tumore della testa del pancreas . . .	4-1-22	10h,10'	0,610	2,5	15°	735	58,50	cachessia-ittero intenso.
	" " " "	9-1-22	10h,50'	0,508	2,5	15°	764	51,52	" " "
2	Bronco-polmonite influenzale	13-1-22	10h	0.460	3	15°	756	45,39	intensa cianosi, dispnea.
3	Sclerosi a placche . . . . . . " . .	13-1-22	10h,15'	0.590	2,5	15°	754	58,81	
4	Epitelioma gastrico	19-1-22	10h	0,665	2,5	15°	749	64,50	
5	Nefrite a focolaio	22-1-22	9h,30'	0,605	3	15°	760	59,67	ematuria.
6	Insufficienza aortica, asistolia	26-1-22	9h,30'	0,460	2,5	15°	755	44,61	cianosi, dispnea, edemi.
7	Sclerosi apice d: pleurite interlobare s. .	2-2-22	10h	0,585	3	15°	756	57,68	
8	Insufficienza mitralica iposistolia. . .	2-2-22	11h	0.515	2.5	15°	756	50,23	lieve cianosi-edemi.
9	Nefrite cronica-epatite luetica	6-2-22	11h	0,595	3	16°	747	56,18	
10	Cirrosi epatica	8-2-22	11h	0,500	3	15°	761	49,70	ascite-dispnea.
11	Setticemia.	8-2-22	19 h	0,560	3	15°	761	55,66	
12	Cirrosi mista.	12-2-22	11h	0,481	2,5	15°	765	47,47	
13	Insufficienza mitralica	16-2-22	10h,30'	0,565	3	15°	755	55,72	lieve dispnea.
14	Aneurisma aorta discendente.	16-2-22	11h	0,605	3	15°	755	59,67	
15	Encefalite epidemica.	16-2-22	11h,30'	0,604	3	15°	755	59,57	
16	Diabete-nefrite cronica-lues	20-2-22	10h,30'	0 370	3	15°	758	36,64	
	" " "	" " "	11h,30'	0,365	3	15°	758	36,14	dopo h 1 dall'ingestione di gr. 20 di glucosio.
17	Ulcera duodenale	22-2-22	11h	0,415	3	16°	759	40,84	enterrcragia.
18	Diabete-nefrite cronica-lues	26-2-22	11h,30'	0,355	3	17°	759	34,69	
19	Nefrolitiasi	11-5-22	10h,30'	0,564	3	18°5	760	54,80	ematuria.
20	Dissenteria amebica	12-5-22	9h,30'	0,603	3	19°	759	58,18	
21	Nefrite cronica	19-5-22	10h,10'	0,515	3	20°	759	49,23	
	" "	25-5-22	10h,20'	0,615	2,5	20°	759	58,23	dopo regolata l'alimentazione.
22	Tifo	23-5-22	10h,15'	0,595	3	21°8	761	57,18	
23	olmonite lobare, ittero	23-5-22	10h,20'	0,589	3	21°8	761	56,60	
24	Nefrite cronica	24-5-22	10h,45'	0,622	3	22°5	760	58,74	
25	Malaria-terzana primav.	28-5-22	10h,30'	0,455	2,5	24°2	765	42,51	forte anemia.
26	Malaria-terzana primav. doppia. . . .	28-5-22	10h,45'	0,505	2,5	24°2	765	47,22	
72	Malaria-terzana primav.	5-6-22	10h	0,525	3	25°	769	49,31	

4° infine dei *tipi misti di anossiemia.*

Orbene le inalazioni di O praticate in modo da far arrivare nei polmoni un miscuglio di aria contenente il 50 % di O, fecero aumentare la saturazione in O del sangue venoso, e notevolmente quella del sangue arterioso ed arrecarono modificazioni obiettive molto salienti, cioè diminuzione della cianosi ed 'l rallentamento del polso. Ma la pressione arteriosa, la capacità vitale, la frequenza del respiro, la quantità di CO^2 nel sangue arterioso e venoso non si modificarono che pochissimo. La respirazione superficiale che impedisce l'assorbimento dell'O e contemporaneamente anche l'eliminazione dell'CO^2 è uno dei fattori più importanti dell'anossiema e quindi della inefficacia di alcuni logici tentativi terapeutici.

Esposti un po' ampiamente i dati che ci forniscono le valutazioni gazometriche del sangue, specie per ciò che riguarda il problema della sua reazione, vediamo rapidamente quali obiezioni, delle numerose che sono state mosse a questi metodi, ancora tengono il campo. Innanzi tutto fu posta una questione di massima; se cioè il contenuto in CO^2 del sangue potesse essere riguardato come l'indice vero delle variazioni della reazione del sangue stesso. Va reso merito all'Henderson che con i suoi studi e le sue pazienti e sapienti ricerche fisico-chimiche, ha posto la base salda di tutta la gazometria sanguigna, stabilendo che fra alcalescenza ed acido carbonico esiste un rapporto diretto e dando così nuovo impulso allo studio della reazione del sangue coi metodi gazometrici.

Ma l'Henderson poneva anche la definizione del potere fisiologico di neutralizzazione del sangue, stabilendo che esso è rappresentato da quella quantità di bicarbonato di sodio, misurabile dal volume di acido carbonico unito al sodio e che si combina coll'acido prima che sia raggiunta una forte concentrazione di idrogenioni. I metodi che permettono di determinare il CO^2 del sangue ci forniscono quindi un mezzo veramente utile e buono per conoscere tutte quelle modificazioni che si possono presentare nella reazione del sangue.

Si cercò di infirmare ancora questi metodi facendo rilevare come il contenuto in CO^2 del sangue non dipenda solo dal semplice rapporto tra ioni acidi e basici, ma anche ed in non piccola parte dalla meccanica respiratoria, ed ancora che essi non tengono conto delle modificazioni che possono intervenire nella formazione del CO^2 nei tessuti pur non alterandosi la alcalinità del sangue. Inoltre un'ultima obbiezione fu elevata contro questi metodi, la diversità di composizione del sangue in svariati distretti vascolari e del sangue delle vene superficiali e profonde.

La costanza dei risultati ottenuti e il raffronto di essi con quelli che fornisce il metodo aereotonometrico, dimostrano che le non gravi alterazioni dell'eccitabilità del centro respiratorio, e le differenze di composizione del sangue nelle vene superficiali, sono obbiezioni che vanno prese in giusta considerazione, ma che non tolgono nulla alla bontà dei metodi gazometrici che possono quindi essere efficacemente applicabili in clinica, potendo fornire delle utili indicazioni.

Da questa rapida rivista si può quindi concludere come per risolvere problemi biologici ed in particolare quello della reazione del sangue, la determinazione della tensione del CO^2 alveolare, quando è completata dalla deter-

minazione del contenuto del CO^2 del sangue, ovvero la semplice determinazione della riserva alcalina nel sangue o nel plasma venoso, ne rappresentano i metodi più appropriati anche perchè con piccole variazioni della reazione sanguigna si hanno risultati bene evidenti.

BIBLIOGRAFIA.

1. HALDANE. Journal Physiology, 1900, vol. XXV.
2. LUCIANI. *Fisiologia dell'uomo*, vol. I, 1912.
3. PEABODY. *Studies of acidosis and dispnea in renal and cardiac diseases*. The Archiv. of Int. Med., 1914, agosto.
4. LEVY, ROWNTREE, MARRIOT. *A simple method for determining variations in the hydrogen - ion concentration of the blood*. The Archiv. of int. Med., 1915, settembre.
5. VAN SLYKE. *A method for the determination of carbon dioxide and carbonates in solution*. Journ. of Biol. Chem., 1917, vol. XXX.
6. VAN SLYKE-CULLEN. *The bicarbonate concentration of the blood plasma*. Journ. of Biol. Chem., 1917, vol. XXX.
7. HASSELBACH. *Calculation de la reaction du sang*. Biochem. Zft. Bd., 78.
8. HALDANE. *Methods of Air analysis*, 1918.
9. HALDANE. *Simptoms, causes ande prevention of anoxaemia*. The British Medical Journ., 1919, n. 3055.
10. ABBO. *Modificazioni della reazione sanguigna in seguito alla somministrazione di alcalini e di acidi*, 1920.
11. GOWLAND HOPKINS. *Acidosis in disease*. Brit. Med. Journ., 18 luglio 1920.
12. LABBÉ. *Le syndrome d'acidose*. Journ. de Méd. et Chir. Prat., 10 settembre 1920.
13. HALDANE. *A new apparatus for accurate blood gas analysis*. The Journ. of Pathology and Batteriology, 1920, n. 4.
14. POGGIO. *L'acidosi nelle nefropatie e nell'uremia*. La Riforma medica, n. 28, 1921.
15. AIMES. *L'acidose en chirurgie*. La Presse Médicale, 1921, n. 26.
16. ROUILLARD. *Etude physio-pathologique de l'Acidose*. La Presse Médicale, 1921, n. 65.
17. B[illegible]ACH, WOODWELL. *Ricerche sul trattamento con l'ossigeno nell'insufficienza cardiaca, polmonite e sue complicazioni*. Archiv. of Int. Med., ottobre 1921.
18. FRASER, ROSS, DREYER. *The reaction of the blood in relation to dispnea*. The Quarterly Journ. of Med., aprile 1922.

Diritti di proprietà riservata. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel* POLICLINICO *o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

Roma, 1923 — Tip. Cartiere Centrali. L. POZZI, ed. *resp.*

(44)

Anno XXX   Roma, 1° Febbraio 1923   Vol. XXX-M (fasc. 2)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

DIRETTA DAL

Prof. VITTORIO ASCOLI

Direttore della R. Clinica Medica di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o *le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

R. Istituto di Studi Superiori di Firenze
Istituto di Patologia Speciale Medica.
Direttore incaricato: Prof. C. Frugoni

Asma epidemico da "Pediculoides ventricosus".

Dott. Giacomo Ancona.

Il 1° giugno 1922, il prof. Frugoni inviava nel proprio turno ospedaliero (R. Arcispedale S. Maria Nuova) un individuo sofferente di asma, allo scopo di determinare la etiologia della sindrome.

Si trattava (Oss. I) di Baroni Ubaldo, di anni 27, mugnaio in Barberino di Mugello che si era mantenuto sempre sano fino alla malattia per la quale era ricorso all'Ospedale, con l'eccezione di una polmonite destra sofferta a 19 anni e di ittero epidemico castrense a 21; non bevitore, modico fumatore, non luetico. Riferiva il P. che dall'ottobre 1921 soffriva di attacchi d'asma e di dermatosi pruriginosa.

Gli attacchi d'asma esordivano con starnuti, rinorrea, tosse secca e si svolgevano con dispnea di non grande intensità durante 2-3 giorni. Un'espettorazione abbondante segnava la fine dell'accesso. Dette crisi, nei primi mesi più leggere, erano andate facendosi sempre più forti sì da costringere il paziente ad abbandonare il lavoro di mugnaio.

Le cause di questo asma egli faceva risalire all'irritazione cagionatagli dalla polvere che si sollevava durante la spalatura, vagliatura e macinatura del grano: pochi minuti dopo che si era iniziata una qualunque di queste operazioni il P. doveva rapidamente allontanarsi dall'ambiente nel quale esse venivano effettuate, per l'insorgenza di starnuti, rinorrea, tosse ed affanno. Questo, una volta il P. al riparo dalla polvere, si sedava in capo a qualche decina di minuti, ovvero costituiva l'origine di un attacco tipico di asma che si prolungava per 2-3 giorni. Altri accessi comparivano durante la notte col tipo classico degli accessi d'asma bronchiale. Negli ultimi mesi si trovava in stato asmatico pressochè continuo. Raccontava inoltre di aver osservato che il grano cosidetto bollito, cioè parassitato dalle tignole, gli era di molto maggior nocumento di quello sano, ma a questa relativa innocuità del grano sano non aveva dato gran peso tanto che, come ho detto, aveva abbandonato del tutto il lavoro.

Le manifestazioni cutanee riferiva essere caratterizzate da grossi elementi rilevati, rosei, pruriginosi, distribuiti irregolarmente al collo, al torace ed agli arti superiori, più raramente alla faccia ed alla metà inferiore del corpo, sempre in piccolo numero, che scomparivano nella parte maggiore in poche ore e con un reliquato centrale dopo 3-4 giorni. La cagione di questa dermatosi il P. vedeva in certe farfalline del grano sobbollito o gatta porcina e tale effettivamente fu la diagnosi che gli venne confermata dal medico curante. Oltre a ciò aggiungeva che in Barberino di Mugello il grano aveva bollito di rado, almeno in quantità rilevante, e ricordava che 7 anni prima, si era presentato il fenomeno in grado spiccato ma non mai come quest'anno, nel quale grosse partite di grano erano state danneggiate dalle tignole.

Relativamente poi all'asma ed alla gatta porcina, della sua famiglia soffrivano — con varia intensità — tutti i componenti tranne la moglie, e la malattia sapeva molto diffusa in paese e particolarmente fra i mugnai.

Il P. all'esame obbiettivo appariva un longitipo in buone condizioni di nutrizione e di ematosi. Sulla cute del braccio destro, nella regione deltoidea, esistevano due piccole chiazzettine eritematose, a contorno sfumato, delle dimensioni di mezzo pisello circa, scomparenti con la pressione diascopica, tranne una piccola crosticina ematica centrale. Questi elementi rappresentavano l'esito — a detta del paziente — di grossi ponfi di gatta porcina comparsi 3 o 4 giorni prima e del grattamento praticato sui medesimi.

Il rimanente dell'esame sistematico non offriva particolarità degne di menzione, al di fuori di un modico grado di enfisema, senza altri reperti (anche radiologici: dott. Cumbo) a carico dell'apparato respiratorio, e di emoeosinofilia (11,5 %).

Procedei quindi allo studio sistematico del caso con l'intento di chiarire il probléma eziologico.

Innanzi tutto eseguii le cutireazioni con circa 100 proteine di origine alimentare (44), batterica (14), pollinica (20) ed epidermica (16) secondo la tecnica della scuola di Walker, seguita tanto nella preparazione degli estratti e proteine come nell'interpretazione dei resultati, quale in effetto da due anni viene usata in questo Istituto di Patologia Medica. Non riferirò per esteso della

preparazione del materiale e della esecuzione delle cutireazioni, che già sono state riassunte nei lavori di Frugoni e che saranno oggetto di altro mio lavoro, ma solo accennerò brevemente che una particolare attenzione fu posta nella preparazione degli estratti di cereali e in genere di quelle granaglie che vengono più facilmente a contatto con i mugnai e contadini. Fra quelli che già avevo pronti ed altri che allestii rapidamente, disponevo del seguente materiale:

Frumento: proteina totale della cariosside, gluteina e gliadina, estratti (in H_2O — in alcool 12° — in alcool 12° con aggiunta di cloruro di sodio 0,9 % — in Na O H 1 : 10000) della spiga in fiore, della spiga matura; *granturco*: proteina del chicco ed estratto idroalcoolico ed alcalino c. s. dei fiori staminiferi; *orzo, avena, riso;* proteina pura; *segale saggina*: estr. idroalc. e alcalini c. s.; *fave*: estr. idroalc. ed alcalino delle fave e del fiore.

Con questi e tutti gli altri antigeni, molti dei quali in altre occasioni si erano dimostrati chiaramente attivi, ebbi resultato negativo.

Com'è noto in queste ricerche un resultato positivo non afferma in maniera assoluta, nè d'altra parte il negativo ha valore tassativo, però mettendo in relazione la negatività delle cutireazioni con quanto era resultato in via anamnestica, andava sempre più prendendo consistenza il sospetto che non si fosse in presenza di un comune asma dei mugnai da farine del quale sono stati numerosi casi descritti da Walker, ma che in realtà si avesse un asma per cagione di un frumento avariato dalle tignole. Mi procurai allora in Barberino di Mugello del grano di vario tipo, e cioè:

1) grano sano, ben conservato, senza tignole;

2) grano attaccato dalle tignole (bollito);

3) detrito pulverulento ottenuto con la vagliatura del secondo tipo.

Allestii allora i seguenti estratti idro-alcoolici (12°) ed alcalini (NaOH N/100):

1) con cariossidi di grano sano, scelte una per una per garantirmi della integrità loro;

2) con cariossidi di grano parassitato, scegliendo le sole apparentemente attaccate dai punteruoli;

3) con il detrito residuo della vagliatura del grano sano;

4) con il detrito residuo della vagliatura del grano parassitato;

5) con esemplari adulti, alati e scelti viventi delle tignole.

Eseguite le cutireazioni ebbi resultato negativo con gli estratti dai chicchi sani, dal detrito del grano sano e dalle tignole, *positivo* con eccezionale intensità (grossissimi ponfi orticarioidi di 2 cent. e più di diametro, fortemente rilevati, pallidi, a contorno ameboide, con largo alone eritematoso) con gli estratti dai chicchi ammalati e il residuo della vagliatura del grano parassitato. Una prima serie di controlli eseguiti su individui normali e su 5 asmatici da altre cause, confermarono la specificità della reazione, onde al termine di queste prime esperienze ero autorizzato a presumere che effettivamente il malato in esame fosse ipersensibile ad un quid contenuto nel grano parassitato dalle tignole.

Di questa presunzione occorreva la trasformazione in dato di fatto mediante prove sperimentali.

Queste eseguii il 12 giugno. Alle ore 17 dopo fatti i controlli in bianco, al P. tenuto straiato su di un lettuccio, ponevo sul petto ricoperto da un grosso telo alcuni pugni del detrito ottenuto con la vagliatura del grano ammalato che agitavo per facilitarne la inalazione. Dopo 4 minuti sorprendevo una *crisi emoclasica* delle più dimostrative e complete (v. Tav. I) avendosi colorazione rossa del sangue venoso, ipercoagulabilità, abbassamento dell'indice di rifrazione del siero, abbassamento della pressione arteriosa, leucopenia, inversione della formula leucocitaria. Ricercai se esistevano variazioni nella velocità di sedimentazione delle emazie e non mi fu dato osservarne.

La crisi emoclasica si esaurì in circa un quarto d'ora al termine del quale tolto dal petto del P. il telo contenente il detrito del grano, si constatò su la cute del petto e della radice del collo anteriormente, la presenza di una decina di ponfi orticarioidi. Al difuori delle dimensioni detti elementi presentavano un monomorfismo completo sì che i caratteri loro erano i seguenti: ponfi di forma ovale o rotondeggiante, del diametro oscillante fra 1 e 2, 5 cm. per le forme rotonde, con diametro massimo fino a 3 cm. per le forme ovali fortemente rilevati, a contorno irregolare, sfrangiato, con prolungamenti di aspetto

TAV. I. — BARONI UBALDO (Oss. I).
Crisi emoclasica.

TEMPO	Pressione arteriosa	LEUCOCITI mm³	Polinucl. neutrofili	Polinucl. eosinofili	Linfociti	Monociti	Formula di Arneth	Colore del sangue venoso	Tempo di coagulazione	Retrazione del coagulo	Indice di rifrazione del siero	Velocità di sedimentazione delle emazie	Polso	Respirazioni	Altri fenomeni clinici
17. 7	120	14,000	60,5	11,5	24	4		nero	12'	+	1,3480		72	22	
17.11	Inalazione del residuo ottenuto dalla vagliatura di grano avariato (Tignole e pediculoidi).														
17.15	118	7,000	40,5	10	46,5	3	Nessuna variazione	rosso (+++)	10'	+	1,3480	Nessuna variazione	70	24	
17.20	115	11,400	64	8	26	2		rosso (+)	6'	+	1,3479		80	26	L'evè senso di oppressione.
17.25	108	11,000	66	9	23,5	1,5		rosso (+)	11'	+	1,3477		80	32	
17.35	116	11,800	63	10,5	24,5	2		nero	13'	+	1,3478		72	28	
17.45	126	12,000	65	9	23	3		nero	14'	+	1,3480		72	24	

come ameboide, di colorito roseo pallido, con alone roseo vivace sfumato alla periferia di dimensioni uguali o anche doppie dell'elemento circondato, scomparenti alla pressione diascopica. In nessun punto della loro superficie si vedevano traccie di soluzione di continuo della epidermide o vescicole, ma invece su tutti esisteva una piccola quantità del detrito del grano vagliato che nelle manovre fatte per agitarlo, onde favorirne l'inalazione, si era stacciato attraverso le maglie del tessuto grossolano. Gli elementi descritti presentavano una identità assoluta con i ponfi originati mediante le cutireazioni.

Durante la notte il P. ebbe un attacco d'asma, di non grande intensità, che si prolungò per 2 ore circa e fu l'unico che il P. abbia presentato durante la sua degenza in ospedale (oltre un mese). Al mattino, nella sede di alcuni dei ponfi esistevano degli elementi papulo-vescicolosi o eritemato-vescicolosi in tutto corrispondenti alle lesioni elementari dell'acariasi da grano, secondo la descrizione del Ducrey (1). Nei giorni seguenti ritentai la produzione dei ponfi

e costantemente vi riuscii o strofinando la polvere ricavata dalla vagliatura del grano malato o anche lasciandovela semplicemente in contatto per pochi minuti.

Nei controlli praticati in individui sani questa applicazione non dette luogo a manifestazione immediata veruna, invece in taluni comparvero dopo circa un giorno le lesioni elementari caratteristiche dell'acariasi da grano.

Stabilito con queste esperienze che la causa dell'asma e della dermatosi erano proprie del grano parassitato dalle tignole, mi proposi di ricercare quale degli elementi costitutivi di quel materiale ne fosse l'agente effettivo. Con lo aiuto cortesissimo del prof. Petri, Direttore del Laboratorio di Patologia vegetale nel Regio Istituto forestale e del prof. Berlese, Direttore della R. Stazione di Entomologia agraria — che colgo l'occasione per ringraziare vivamente — mi è stato possibile un esame completo del grano in questione, cioè di quello che era stato capace di determinare nel soggetto l'asma, la dermatosi e le cutireazioni positive e che si presentava anche ad un primo esame superficiale fortemente attaccato dalle tignole. Si constatò che la massima parte delle cariossidi era attaccata dalle larve della tignola (Tinea granella L.) e che quelle e le crisalidi erano quasi tutte uccise da parassiti rappresentati quasi esclusivamente da un acaro, il Pediculoides ventricosus New., del quale s' osservavano, specie fra gli escrementi delle larve, tutti gli stadi di sviluppo. Gli esemplari vivi di femine gravide e non gravide e più raramente di maschi, si trovavano in numero enorme tanto nell'interno e alla superficie delle cariossidi guaste quanto alla superficie delle cariossidi sane e nel detrito pulverulento del materiale in esame. In questo detrito v'erano anche in gran numero acari morti in vario grado di conservazione. Insieme alle cariossidi guaste si trovarono alcuni semi di piante foraggiere come: Vicia Sativa, Galium, Avena, Medicago, Bunias Erucago, ed escrementi di topo. Sulle cariossidi guaste non vennero notati miceli fungini, nè sviluppo apprezzabile di batteri nelle feci delle larve della tignola. Di varie specie batteriche si constatò invece l'esistenza negli escrementi dei topi.

In primo luogo eliminai la possibilità di un'azione patogena dei semi delle piante ricordate, degli escrementi dei topi e dei batteri in essi contenuti preparandone gli estratti nella maniera nota e cimentandoli con esito negativo nel Baroni e in alcuni soggetti sani e asmatici, per controllo.

Stabilii pertanto che l'agente patogeno non poteva trovarsi che nel chicco del grano malato e con lo stesso metodo potei mettere fuori causa i rari parassiti trovati in talune carossidi di natura diversa dalla tignola e dal pediculoide. Per questi due ultimi preparai i più diversi tipi di estratti grezzi (acquosi, idroalcoolici, idroalcoolici in soluzione fisiologica, alcalini), sperimentando su le tignole adulte, le crisalidi, le larve, le loro feci ed i pediculoidi a quelle aderenti. Con tutti ebbi cuti- ed intradermoreazioni positive tranne, come ho già detto, per le tignole adulte.

Nei controlli scelti fra individui sani e nei 5 asmatici da cause diverse ebbi resultati negativi confermando così la specificità della reazione.

Il problema appariva ora in un cerchio ancor più ristretto, rimanendo per il momento insoluta la questione se la causa dell'asma e della dermatosi si

trovasse nelle crisalidi, nelle larve e loro feci o nei pediculoidi. La soluzione non appariva facile (ed infatti in una nota preventiva non mi sentii autorizzato a darla), in quanto non riuscivo per la straordinaria abbondanza dei pediculoidi, a ottenere i primi tre materiali (crisalidi, larve e feci) sicuramente non infestati da quelli, che per la piccolezza e colore, poco spiccano, anzi si confondono facilmente con le feci e possono annidarsi nel corpo degli insetti morti e sfuggire così al ricercatore. Rivolsi allora la mia attenzione ai pediculoidi e riuscii a trasportarli sopra una lastra di vetro terso mediante un ago alla cui estremità si attaccavano facilmente e lasciai quindi muovere liberamente nell'intento che si liberassero di particelle aderenti eventualmente al loro corpo, costituite da residui di larve, feci o farina.

Non avendone (dato le troppo lunghe precauzioni necessarie a garantirmi del loro stato — diciamo così — di purezza) potuto raccogliere una quantità sufficiente a mio avviso a fare degli estratti (il che non è però impossibile, con molta pazienza) ho operato direttamente con i pediculoidi isolati. Ho schiacciato su la cute precedentemente scalfita o introdotti mediante un ago sottile sotto l'epidermide:

a) pediculoidi isolati come sopra e vivi;

b) pediculoidi lavati con soluzione fisiologica e vivi;

c) pediculoidi uccisi e lavati con etere;

d) pediculoidi uccisi con etere e lavati in soluzione fisiologica.

Con tutti ho ottenuto delle reazioni in forma di ponfi identici a quelli già descritti ma solo di dimensioni minori (mm. 6-14 di diametro) comparenti in 5'-10', mentre che nei controlli non si aveva la produzione che di un piccolo rilievo papuloide (e solo per l'iniezione epidermica) di diametro massimo di 3-4 mm. In procedere di tempo riuscii, da altri campioni di grano ad isolare alcune cariossidi attaccate dalla tignola e nelle quali le larve ancora vive e le feci loro all'esame più accurato resultarono sicuramente non parassitate dal pediculoide. Le cutireazioni eseguite con gli estratti totali di quelle cariossidi, delle sole larve e delle feci dettero resultati completamente *negativi* tanto con il P. come con i controlli sani e asmatici da cause diverse. Non ebbi allora necessità di coltivare — (come in primo tempo avevo pensato) — dei pediculoidi su larve di specie diversa da quelle della tignola (p. es. quelle del tonchio delle fave: Laria rufimana) che saggiate isolatamente si mostrassero non cutireattive per il malato, ritenendo già sufficientemente dimostrata l'eziologia della sindrome asmatica dal pediculoides ventricosus, anche per altri dati collaterali dei quali dirò in seguito.

Al termine di queste prime ricerche avevo pertanto la dimostrazione che il grano attaccato dalla tinea granella a sua volta parassitata dal pediculoides ventricosus era l'agente non solo della dermatosi, l'acariasi — il che era ovvio — ma altresì della sindrome asmatica e che anche di queste manifestazioni il pediculoide stesso doveva ritenersi l'agente.

Esaurito così il primo compito che mi era prefisso di fronte al P., di stabilire cioè la causa dell'asma che lo affliggeva, mi portai a studiare la malattia insorta in forma epidemica in numerosi lavoratori in Barberino di Mugello e condussi le ricerche in parte nell'Istituto facendo venire alcuni ammalati e

in parte in Barberino stesso. Con il collega Lusena o da solo, ivi mi recai ripetutamente, e grazie all'aiuto larghissimo dei colleghi Mario Aiazzi Mancini (Aiuto nel R. Istituto di Materia Medica dell'Istituto di Studi Superiori di Firenze) là temporaneamente residente, e cav. Arturo Grimaldi e cav. Pietro Focacci, sanitari locali, ai quali rivolgo ancora la espressione della mia viva riconoscenza, potei fare un'inchiesta fra i mugnai e contadini. Non potendo per ragioni ovvie esaminare tutti i mugnai e contadini di quel comune, mi limitai ad alcune famiglie e degli altri cercai di raccogliere notizie quante più potei, o con l'interrogatorio di alcuni membri o grazie alle informazioni datemi gentilmente dai colleghi.

L'inchiesta si svolgeva nell'intento di ricercare:

1° quali persone avessero avuto o avessero in atto l'acariasi;

2° quali persone avessero avuto o avessero sindromi asmatiche.

Tanto negli uni, come negli altri procedei a ricerche anamnestiche, ad esame obbiettivo e a cutireazioni con gli estratti già sperimentati sul Baroni Ubaldo.

In diverse località mi procurai campioni di grano sano e malato e in questi ultimi constatai sempre più o meno abbondante il pediculoide.

Per i controlli mi servii di persone sane del luogo e di altre in Firenze fra gli ammalati del turno ospedaliero e fra il personale dell'Istituto, come dirò in seguito. Il numero degli asmatici da cause diverse dei quali mi valsi salì a 25 (tutti con resultato negativo per ipersensibilità al pediculoide).

Documento delle indagini compiute sono le storie che qui riferisco e le tavole I e II che ne riassumono i dati più importanti.

OSSERVAZIONE II. — Baroni Raffaello, di anni 56, mugnaio, in Barberino di Mugello (padre di Ubaldo).

Asma bronchiale anafilattico da pediculoides ventricosus ed acariasi da grano. Stenosi mitralica, esito di endocardite reumatica.

Polmonite a 23 anni. Fra i 28 e i 49 anni ripetuti attacchi di reumatismo articolare acuto, dei quali l'ultimo si è ripetuto nell'età anzidetta. Dieci anni or sono acariasi da grano ed asma durante la vagliatura del grano parassitato. Da sei anni dispnea da sforzo. Dall'ottobre 1921 soffre di asma e dermatosi pruriginosa.

Le crisi asmatiche precedute da qualche starnuto e lieve bruciore oculare esordiscono nelle circostanze identiche a quelle dei figli Emma e Gino (Oss. V-VI) e assumono uno svolgimento mite, sì che spesso anche il lavoro gli è consentito e non necessita un'interruzione.

La dermatosi si presenta agli arti superiori collo e tronco a poussées e non ha mai avuto una diffusione larga, trattandosi sempre di pochi elementi. Gli ultimi si sono presentati 2-3 settimane fa.

E. O. Lieve brachitipia. Scarsi reliquati di lesioni da grattamento su la spalla d. Polso aritmico. Lieve enfisema polmonare. Stenosi della mitrale con scarso aumento di volume del cuore. Riflessi normali. Nel sangue esiste eosinofilia (6 %). Non elmintiasi. Nulla nell'urina.

Le cutireazioni danno resultato positivo (+ +) per gli estratti del grano malato, negativo per i controlli (v. tav. II).

OSSERVAZIONE III. — Baroni Maria, di anni 50, mugnaia, in Barberino di Mugello (madre di Ubaldo).

Asma bronchiale anafilattico da pediculoides ventricosus e acariasi da grano.

Nel 1918 influenza con broncopolmonite. Da allora dispnea che insorge

in seguito a fatica. Non ricorda di aver sofferto in precedenza di gatta porcina, la cui comparsa insieme a crisi di asma risale all'ottobre 1921.

Gli accessi sono preceduti da una lunga serie di starnuti, da rinorrea, non da bruciore oculare ed assumono un tipo violento con esacerbazioni prevalentemente notturne e si prolungano per alcuni giorni (da 2 fino ad 8).

La dermatosi consta di grossi elementi pruriginosi che compaiono pochi minuti dopo che la P. ha avuto contatto con del grano parassitato dalla tignola agli arti superiori, alla faccia, al collo e torace ed evolvono completamente in pochi giorni.

E. O. Longitipia, magrezza, temperamento nevrotico. Presenta un'eruzione costituita da una dozzina di elementi, tre dei quali distribuiti all'arto superiore sinistro, 5 all'arto superiore destro, e quattro sulla spalla destra. Della lesione si scorgono vari aspetti: su l'avambraccio e braccio destro due hanno l'aspetto di grossi ponfi orticarioidi, ben rilevati, di colorito roseo, a margini leggermente sporgenti, circondati da un alone che va regolarmente sfumando verso la periferia. In tutti gli elementi non si vedono altre particolarità, cioè non si scorgono vescicole od iperemie centrali. Questi ponfi, a detta della P. sono il resultato del contatto avuto pochi minuti prima con un sacco vuotato allora del contenuto, grano chiaramente infetto dalla tignola. Gli altri elementi sono costituiti da piccolissime chiazzette eritematose ricoperte da una piccola crosticina, esito di grattamento. La P. riferisce che questi elementi rappresentano il reliquato di grossi ponfi identici agli altri in atto, prodottisi uno-due giorni prima.

L'esame sistematico non offre altro d'importante ove si faccia eccezione di una manifesta esagerazione dei riflessi. Nel sangue eosinofilia del 6 %. Non elmintiasi.

Cutireazioni fortemente positive (+ + + +) di fronte agli estratti del grano malato e negative per le altre sostanze.

Osservazione IV. — Baroni Annunziata, di anni 24 (sorella di Baroni Ubaldo), attendente a casa. Si occupa delle faccende di casa, raramente della pulizia del mulino, non è impiegata nel trasporto del grano nè in altre occupazioni inerenti al mestiere del padre od altri componenti della famiglia.

Asma bronchiale anafilattico da pediculoides ventricosus, e acariasi da grano.

Tre anni fa bronchite acuta, febbrile che si è ripresentata nel gennaio di questo stesso anno.

Asma dal settembre 1921. Gli attacchi esordiscono con senso di chiusura del naso, rinorrea, starnuti, tosse violenta con scarso escreato mucoso, quindi dispnea di alto grado, senso di grande malessere, irrequietezza, insonnia; verso la fine dell'attacco espettorazione abbondante.

Il primo accesso fu il più lieve e si prolungò per due giorni, ad esso seguirono gli altri sempre più ravvicinati e di durata oscillante fra 3-8 giorni. Non sa a che cosa attribuire la sua malattia. Due giorni or sono le comparvero agli arti superiori degli elementi rilevati, ponfoidi, pruriginosi.

E. O. Longilinea, magra, aspetto delicato; qualche impronta psichica nevrosica. Presenta un'eruzione minima per diffusione, giacchè gli elementi sono localizzati alle regioni dell'avambraccio destro e deltoidea sinistra. Detti elementi su l'avambraccio sono rappresentati da vescicole della grossezza di un seme di canapa formanti un leggero rilievo sul piano cutaneo, di colorito rosso vivo che si diffonde all'intorno con un alone gradatamente sfumato. Alla pressione diascopica l'eritema scompare completamente e l'elemento vescicoloso è tradito dalla presenza di minime croste. Su la regione deltoidea sinistra si vede un solo elemento eritematoso leggermente rilevato sul piano cutaneo, a contorni sfumati, aventi dimensione e forma approssimativamente di un seme di popone. Detto elemento è di colorito roseo che scompare alla pressione diascopica. L'esame sistematico mette in evidenza a carico dell'apparato respiratorio un enfisema di discreto grado e la presenza di scarsi rumori bronchiali secchi diffusi su tutto l'ambito polmonare. Esistono inoltre notevole esagerazione dei riflessi ed emoeosinofilia del 4,5 %. Non elmintiasi.

Le cutireazioni danno resultato (+ +) positivo per gli estratti del grano malato e negativo per gli altri.

Osservazione V. — Baroni Emma, di anni 22 (sorella di Ubaldo), mugnaia. Asma bronchiale anafilattico da pediculoides ventricosus ed acariasi da grano.

Ripetute angine nell'infanzia e nell'adolescenza. Nell'ottobre 1921 ittero infettivo prolungatosi per poche settimane.

Asma dal settembre 1921. Gli attacchi s'iniziano con starnuti, rinorrea, quindi compare la dispnea di non grande violenza, verso la fine tosse con scarsa espettorazione vischiosa. La comparsa degli accessi coincide con la vagliatura del grano malato e l'obbliga ad abbandonare temporaneamente il lavoro: in queste condizioni la crisi si dilegua in circa un quarto d'ora. Se — una volta l'accesso scoppiato — la P. si ostina a rimanere nel locale ove si sta compiendo la vagliatura, la crisi si prolunga parallelamente alla di lei permanenza.

Durante la macinazione del grano malato (e già vagliato) per la quale si innalza — secondo la P. — minor polvere causa la preventiva bagnatura cui a questo scopo detto grano vien sottoposto, gli attacchi insorgono più tardivamente e meno violenti. La vagliatura e la macinazione del frumento quasi completamente sano non danno luogo ad asma; talora a qualche starnuto.

Circa una settimana fa, dopo aver trasportato sul dorso un sacco di grano fortemente parassitato dalla tignola, le comparvero sul collo e su le braccia — cioè le parti scoperte — alcuni elementi ponfoidi, piccoli, pruriginosi, che si mantennero per 3-5 giorni.

E. O. Brachitipia, tendenza all'obesità. Presenta un'eruzione molto discreta, con rari elementi situati sul lato flessorio ed estensorio delle braccia, sul petto e sui lati del tronco.

La lesione elementare è rappresentata da una vescicola della dimensione di un chicco di canapa, di color roseo, circondata in alcuni da un alone sfumato gradatamente alla periferia.

Dette vescicole sono per la massima parte state trasformate dal grattamento in piccole abrasioni ricoperte da una crosticina sanguigna. L'esame sistematico è negativo: Nel sangue esiste eosinofilia del 12 %. Nelle feci non si osservano elminti o loro derivati.

Le cutireazioni danno resultato positivo (+ +) di fronte agli estratti di grano ammalato e negativo con i controlli.

Osservazione VI. — Baroni Gino, di anni 15, mugnaio in Barberino di Mugello (fratello di Ubaldo).

Asma bronchiale anafilattico da pediculoides ventricosus, ed acariasi da grano.

Lavora nel mulino ma in prevalenza si occupa del trasporto dei cereali e delle farine.

Nessun precedente fino al luglio 1921, epoca in cui — durante la battitura delle fave — soffrì di ittero febbrile che si prolungò per due mesi senza peculiari caratteristiche.

Dal settembre 1921 soffre di asma e dermatosi pruriginosa.

Gli accessi di asma rivestono il tipo di quelli presentati dalla sorella Emma, ma forse meno intensi e la loro insorgenza è legata alle stesse identiche condizioni.

La dermatosi vene riferita come costituita da grossi ponfi orticarioidi distribuiti prevalentemente al dorso ed alle braccia (trasporta sul dorso i sacchi di grano).

E. O. Tendenza alla brachitipia ed all'obesità.

Presenta un'eruzione distribuita alla spalla, al fianco e braccio destro sul lato flessorio. La lesione elementare è rappresentata da una chiazzetta eritematica che porta nella sua parte centrale una vescicola. Nella maggioranza degli elementi, una quarantina, la vescicola ha dimensioni puntiformi e solo in alcuni raggiunge quelli di un chicco di canape ed è a contenuto sieroso. La chiazza eritematosa varia in ampiezza da una lente a un centesimo circa: alcune di queste presentano un prolungamento linguiforme in direzione generalmente laterale. Alcuni degli elementi vescicolari sormontano un piccolo ponfo, della grandezza di un mezzo pisello, attorno al quale l'alone eritematoso è assai largo. Una parte delle vescicole sono secche e la loro presenza è

svelata da l'esistenza di crosticina giallognola, altre invece sono state trasformate dal grattamento in piccole abrasioni ricoperte da una crosticina ematica. Con la pressione diascopica tutti gli elementi scompaiono, tranne le croste.

L'esame sistematico non dà reperti anormali. I riflessi sono normali. Nel sangue esiste eosinofilia del 7 %. Non elmintiasi. Le cutireazioni con gli estratti dal grano ammalato danno resultato fortemente positivo (+ + + +).

Osservazione VII. — Baroni Rossi Giulia, di anni 26 (moglie di Ubaldo) attendente a casa. Sana.

Si occupa delle faccende di casa e dell'orto, mai di quelle del mulino. Non ha avuto precedenti remoti importanti, e mai ha sofferto di asma o dermatosi pruriginosa.

L'esame obbiettivo è negativo, non esiste eosinofilia. Le cutireazioni danno resultato negativo.

Osservazione VIII. — Rossi Papìa, di anni 21, colono, cognato di Ubaldo Baroni.

Asma bronchiale anafilattico da pediculoides ventricosus, acariasi da grano.

Il padre, la madre e sei tra fratelli e sorelle sono sani. Un fratello, Silvio, ha presentato sintomi di acariasi da grano, in seguito a spalatura del proprio grano che cominciava a sobbollire; non asma.

Nessuna malattia pregressa oltre al morbillo sofferto nell'infanzia. Dal gennaio 1922 lavora nel mulino Baroni impiegato in tutte le varie operazioni inerenti al mestiere.

Dopo qualche settimana — non è possibile stabilire una data esatta — comparsa di asma e dermatosi.

Le crisi asmatiche che s'iniziano con starnuti e rinorrea sono di media intensità e si chiudono con tosse ed espettorazione. La loro comparsa è legata alla spalatura macinazione e sopratutto alla vagliatura del grano parassitato. In questa operazione si ha la massima produzione di polvere agitantesi nell'ambiente, perchè nella macinazione il mugnaio Baroni ha l'avvertenza di bagnare il grano malato appunto per limitare la sollevazione della polvere.

Una volta la crisi esordita il P. è obbligato ad abbandonare il lavoro ottenendo dopo 1/4 o 1/2 ora la cessazione di quella. La permanenza al lavoro importa un prolungamento ed intensificazione dell'accesso d'asma. Nei tre-quattro mesi precedenti ha osservato la comparsa di elementi pruriginosi al collo, tronco ed arti superiori, non mai in gran numero, che evolvevano completamente in pochi giorni. Da circa due settimane non ha più osservato comparsa nè di asma nè di dermatosi: detta apparente guarigione ha coinciso con l'abbandono della lavorazione del grano.

L'esame obiettivo è negativo. Nel sangue esiste eosinofilia (7 %). Le cutireazioni danno resultato leggermente positivo (+) con gli estratti del grano malato e negativo con i controlli.

Osservazione IX. — Boni Lorenzo, di 56 anni, colono, da Campiano.

Asma bronchiale anafilattico da pediculoides ventricosus ed acariasi da grano.

Non precedenti personali. Fra i 45 e i 50 anni si è occupato della vagliatura del grano e soffrì ripetutamente di gatta porcina. Dovette abbandonare questo lavoro per la insorgenza di violenti accessi di asma bronchiale che esordivano con tosse, si accompagnavano a febbre e prolungavano per 2-3 giorni.

Stette quindi bene fino a 4 giorni fa, quando avendo vagliato del grano infettato dalla tignola fu colto da un leggero attacco d'asma. Abbandonò immediatamente quel lavoro, si spogliò, lavò completamente e rivestendosi cambiò biancheria. Nondimeno il giorno seguente comparve la dermatosi pruriginosa caratteristica, con pochi elementi al collo, al torace ed arti superiori.

E. O. Scarsi reliquati di acariasi nelle regioni anzidette, in parte mascherati da lesioni da grattamento. Cutireazioni positive (+ +) di fronte agli estratti del grano ricco di pediculoides, negativo con i controlli.

OSSERVAZIONE X. — Toccafondi Mario, di anni 29, mugnaio di Fonda.

Asma bronchiale anafilattico da pediculoides ventricosus ed acariasi da grano.

Dei nove componenti la famiglia due soli (il P. e il fratello Augusto, Oss. XI) si occupano del mulino e solo questi soffrono di asma e acariasi. Sette anni fa, in coincidenza con un periodo di forte sobbollitura del grano constatò che il contatto con la polvere che s'innalzava dalla vagliatura e dalla macinazione di quel particolare grano parassitato dalla tignola, gli cagionava attacchi di asma. Le crisi s'iniziavano con bruciore oculare, starnuti, rinorrea, tosse e si svolgevano per 3-4 ore con lieve intensità accompagnandosi a fabbre. Nell'agosto di quest'anno essendosi ripetute le circostanze anzidette sono ricomparse e più volte recidivate l'acariasi e l'asma. Quest'ultimo ha anzi assunto un andamento grave avendosi crisi più intense e lunghe. Da qualche giorno non va più al mulino e non ha osservato nè asma nè dermatosi.

E. O. Non elementi di acariasi in atto. Lieve stato enfisematico. Cutireazioni negative alle ordinarie diluizioni per tutti gli antigeni. Non si può eseguire (per partenza del P.) alcuna intradermoreazione.

OSSERVAZIONE XI. — Toccafondi Augusto, di anni 27, mugnaio di Fonda.

Asma bronchiale anafilattico da pediculoides ventricosus ed acariasi da grano.

Fratello del precedente. Influenza tre anni fa. Da quattro-cinque anni quando vaglia il grano sobbollito vien colto da leggero affanno e da febbre. Dall'agosto 1921 soffre di acariasi in maniera più o meno continua. Da 8 giorni è in preda a dispnea asmatiforme che si è iniziata mentre vagliava del grano infestato da tignole.

E. O. Individuo di costituzione scheletrica regolare, in ottimo stato di nutrizione. Presenta distribuiti agli arti superiori, collo e torace alcuni elementi tipici dell'acariasi. Per il rimanente nulla emerge tranne lieve stato enfisematoso dei polmoni ove si ascoltano russi e sibili ed espirazione leggermente prolungata.

Le cutireazioni danno resultato fortemente positivo (+ + +) per gli estratti del grano parassitato e negativo per i controlli.

OSSERVAZIONE XII. — Aiazzi Alfredo, di anni 25, mugnaio di Cafaggiolo.

Asma bronchiale anafilattico da pediculoides ventricosus e acariasi da grano.

I tredici componenti la sua famiglia hanno sofferto tutti dall'agosto 1921 una o più volte di gatta porcina; fra loro, due oltre il P. di attacchi d'asma caratterizzati da bruciore oculare e starnuti iniziali, da modica dispnea e leggera febbre. I tre sofferenti d'asma sono addetti alle operazioni del mulino e tutti e tre concordemente hanno osservato la coincidenza immediata, dell'esplodere degli accessi con la vagliatura e macinazione del grano infestato dalla tignola.

L'E. O. del paziente è negativo. Le cutireazioni con i diversi estratti danno resultato positivo (+) per l'estratto del grano avariato.

OSSERVAZIONE XIII. — **Romei Luigi, di anni 47, mugnaio in Barberino di Mugello.**

Asma bronchiale anafilattico da pediculoides ventricosus, ed acariasi da grano pregressa.

Riferisce che ha cominciato a vagliare il grano solo da qualche anno e che da 3-4 anni, quando vaglia quello infestato dalle tignole, ha febbre talora anche elevata e brevi crisi di asma (2 ore circa).

Un anno fa ebbe gatta porcina molto diffusa.

Pochi giorni sono avendo assistito ad una vagliatura di grano parassitato ha avuto un attacco d'asma, violento. Del resto durante l'intera stagione ha di proposito vagliato pochissimo e solamente grano sano. Afferma che gli altri sette componenti della famiglia non hanno avuto nè asma, ne gatta porcina.

L'E. O. resulta negativo. Le cutireazioni danno resultato positivo (+) per gli estratti di grano ricco di pediculoidi e negativo per i controlli.

OSSERVAZIONE XIV. — Chiti Fortunata, di anni 55, operaia, Strada.

Asma bronchiale anafilattico probabilmente da pediculoides ventricosus; acariasi da grano pregressa.

Non precedenti importanti.

Nell'estate del 1921 ha sofferto di forma grave di acariasi, che si prolungò per un mese e la cui insorgenza era legata alla presenza di un sacco di grano parassitato dalle tignole e conservato in soffitta, ove ella si recava spesso per faccende diverse.

Alla fine del maggio 1922 fu messo sotto il di lei letto un sacco di grano che resultò poi essere eccezionalmente ricco di tignole.

Per quindici giorni presentò l'acariasi in forma grave, con diffusione a tutta la faccia, che guarì con la remozione definitiva del grano ricordato.

Verso la fine della dermatosi nel 1921, e quest'anno durante tutta la permanenza del grano in caso, notò che la sua agitazione le induceva comparsa di bruciore oculare, tosse, starnuti, febbre ed asma che si prolungava in accessi d'intensità ragguardevole. Tutte queste manifestazioni guarirono con l'allontanamento del grano.

L'esame obbiettivo è negativo, tranne per emoeosinofilia del 7 %. Le cutireazioni danno resultato negativo. Non fu possibile praticare intradermoreazioni.

Di un figlio, Pietro, di 30 anni, bracciante, che lavora spesso il grano ed ha sofferto nel 1921 e un mese fa di gatta porcina, riferisce che durante la vagliatura ha talvolta il fiato grosso, non tosse, non starnuti, non febbre, non asma vero e proprio. Non mi è stato possibile ottenere accertamenti diretti di questo P.

OSSERVAZIONE XV. — Chiti Raffaello, di anni 62, bracciante, da Strada, marito di Fortunata.

Acariasi da grano.

Nessun precedente morboso. Lavora molto da anni nei campi, e spesso il grano. Da due anni ha sofferto qualche volta di gatta porcina, in forma lieve, di cui l'ultima 8 giorni fa. Non asma.

Presenta reliquati caratteristici dell'acariasi distribuiti agli arti superiori, alla spalla e regione sottoascellare destra. Cutireazioni: negative. Eosinofilia 4 %.

OSSERVAZIONE XVI. — Chiti Maria, di anni 20, da Strada, figlia di Fortunata.

Acariasi da grano pregressa.

Ha presentato l'acariasi nel 1921 e 1922 nelle circostanze identiche a quelle della madre, ma sempre limitate a pochi elementi. Non ha mai avuto asma, nè equivalenti.

L'esame obbiettivo e le cutireazioni danno resultato negativo. Eosinofilia 10 per cento.

OSSERVAZIONE XVII. — Chiti Ubaldo, di anni 18, bracciante, da Strada, figlio di Fortunata.

Pur vivendo nella stessa casa, dorme in un'altra stanza e non ha mai avuto contatti col grano ammalato. Non acariasi nè asma. L'esame obbiettivo e le cutireazioni danno resultato negativo. Eosinofilia 1 %.

OSSERVAZIONE XVIII. — Mengoni Carlo, di anni 42, colono, da Barberino di Mugello.

Acariasi da grano pregressa.

Dall'agosto 1921, durante la vagliatura di grano infestato dalle tignole ha ripetutamente contratto l'acariasi, di cui l'ultimo attacco due settimane fa. Non ha mai avuto asma, nè equivalenti, nè sindrome tale han presentato gli altri componenti la famiglia.

L'E. O. è negativo. Le cutireazioni danno resultato negativo.

OSSERVAZIONE XIX. — Mengoni Argia, di anni 18, colona, da Barberino, figlia di Carlo.

Acariasi da grano pregressa.

Non precedenti personali.

15 giorni or sono dermatosi pruriginosa al braccio destro, che il medico dichiarò acariasi da grano (un giorno prima aveva portato dei sacchi di grano parassitato dalle tignole).

E. O.: negativo. Cultireazioni: negative.

OSSERVAZIONE XX. — Guasti Fortunato, di anni 38, mugnaio, in Barberino. Riferisce che ha macinato (non vagliato?) del grano sobbollito poche volte senza nocumento. Nessuno dei componenti la famiglia ha sofferto di asma, o dermatosi prurignosa.

E. O.: negativo. Cutireazioni negative.

OSSERVAZIONE XXI. — Arrighetti Mario, di anni 35, mugnaio, in Barberino. Riferisce che il padre che ha 66 anni, soffre da qualche anno di affanno così d'estate come e specialmente d'inverno sopratutto in seguito a fatica.

Al di fuori di lui, gli altri componenti la famiglia sono sani e non resulta abbiano mai sofferto di dermatosi pruriginose.

Quest'anno solo, 5 mesi fa, macinarono una piccola partita di grano che essi dicono malato, ma non infestato dalle tignole, senza nocumenti.

Al mugnaio si praticano le cutireazioni tutte con esito negativo.

Il padre è assente.

TAV. II.

Osservazioni N.	COGNOME E NOME	ETÀ	PROFESSIONE	Acariasi		Asma		CUTIREAZIONI						
				pregressa	1921-22	pregresso	1921-22	Grano avariato (tignole e pediculoidi)	Larve di tignole (+ pediculoidi)	Feci delle larve (+ pediculoidi)	Tignole alate	Pediculoidi	Grano sano	Altri controlli
I	Baroni Ubaldo	27	mugnaio		+		+	+ + + +	+ + +	+ + +	—	+ + +	—	—
II	Baroni Raffaello . . .	57	»	+	+	+	+	+ +		—	—		—	—
III	Baroni Maria	50	»		+		+	+ + + +		+ + +	—		—	—
IV	Baroni Annunziata . .	24	a. c.		+		+	+ +	+	+	—	+ +	—	—
V	Baroni Emma	22	mugnaia		+		+	+ +	+	+	—	+ +	—	—
VI	Baroni Gino	15	mugnaio		+		+	+ + + +	+ + +	+ + +	—		—	—
VII	Baroni Rossi Giulia .	26	a. c.					—	—	—	—		—	
VIII	Rossi Papia	21	mugnaio		+		+	+		+	—		—	—
IX	Boni Lorenzo	56	colono	+	+	+	+	+ +		+	—		—	
X	Toccafondi Mario . . .	29	mugnaio		+	+	+	—		—	—		—	—
XI	Toccafondi Augusto .	27	»		+	+	+	+ + +	-	+	—		—	—
XII	Aiazzi Alfredo	25	»		+		+	+	—	—	—		—	—
XIII	Romei Luigi	47	»	+		+	+	+	—	—	—		—	—
XIV	Chiti Fortunata. . . .	55	bracciante		+		+	—		—	—		—	—
XV	Chiti Raffaello	62	»		+			—		—			—	
XVI	Chiti Maria	20	a. c.		+			—		—			—	
XVII	Chiti Ubaldo	18	bracciante					—		—			—	
XVIII	Mengoni Carlo	42	colono		+			—		—			—	
XIX	Mengoni Argia	18	»		+			—		—			—	
XX	Guasti Fortunato . .	38	mugnaio					—					—	
XXI	Arrighetti Mario . . .	35	»					—					—	

TAV. III.

Dati statistici su le famiglie studiate a Barberino di Mugello.

Num. famiglie	FAMIGLIE	PROFESSIONE DEL CAPO DI FAMIGLIA	Numero dei componenti le famiglie	Sani	Acariasi esclusivamente	Asma esclusivamente	Asma e acariasi	Se contatto con grano attaccato dalle tignole
1	Baroni	mugnaio	7	1			6	+
2	Toccafondi	»	9	7			2	+
3	Aiazzi	»	13		10		3	+
4	Romei	»	8	7			1	+
5	Guasti	»	7	7				+
6	Arrighetti	»	8	8				
7	Rossi	coloni	8	6	1		1	+
8	Boni	»	6	5			1	+
9	Mengoni	»	6	4	2			+
10	Chiti	bracciante	5	1	2		2	+
	TOTALE . . .		77	46	15		16	

In maniera riassuntiva è risultato il seguente. Ho studiato i componenti di 10 famiglie: 6 di mugnai, 1 di coloni e mugnai contemporaneamente, 2 di coloni ed 1 di braccianti, scelte tutte fra quelle abitanti in Barberino che per la loro professione (mugnai) o per aver presentato l'acariasi erano state verosimilmente in contatto col grano avariato. Fra loro, e cioè su di un totale di 77 persone, ho constatato l'esistenza di sedici casi di asma bronchiale, corrispondenti ad una percentuale del 23,1 %.

La sindrome asmatica rivestiva essenzialmente la seguente fisionomia clinica: inizio degli accessi con sternuti, senso di chiusura del naso, rinorrea, spesso con bruciore oculare, quindi tosse stizzosa, dispnea (il più spesso bradipnea con espirazione prolungata e rumorosa, talora con ortopnea etc.) il cui termine era per lo più segnato da espettorazione poco abbondante, vischiosa, frequente emoeosinofilia e leggero movimento febbrile. Le più grandi varietà era possibile osservare nel senso o di accessi leggerissimi limitati p. es. a starnuti, rinorrea, tosse e leggero affanno con una durata totale di pochi minuti, ovvero fino ad un tipo estremo, grave, ricco di tutti i fenomeni morbosi su esposti spinti a una grande intensità e di durata fino ad otto e più giorni. Se si volesse stabilire un paragone con altre sindromi asmatiche del tipo anafilattico, l'identità clinica si osserverebbe a mio avviso con l'asma da pollini, del quale anche la sindrome asmatica in questione avrebbe a comune il polimorfismo e gli equivalenti (tipo rinite vasomotoria) del vero e proprio accesso asmatico.

Oltre al fatto singolare dell'esistenza di così numerosi casi di asma in un numero relativamente piccolo di persone, potei con sicurezza stabilire che la causa dell'asma da loro presentato era la stessa di quella del malato Baroni Ubaldo, e cioè il pediculoides ventricosus.

Ma analizzando le storie, e interrogando a lungo il P. e grazie infine alle informazioni datemi dai Colleghi, un altro e più importante fatto fu messo in luce e cioè che *tutti* coloro che si erano esposti all'azione della polvere del

grano avariato, non per una sola volta, ma per un periodo di tempo sufficiente, *tutti* indistintamente erano colpiti dalla sindrome asmatica.

Viceversa tutti i mugnai che avevano avuto la fortuna di non macinare in *quantità* e *ripetutamente* del grano ammalato erano rimasti esenti dall'asma, se pur non dall'acariasi, analogamente a quanto si era verificato fra la grande maggioranza dei contadini e braccianti fra i quali moltissimi si erano contagiati con l'acaro ma solo pochi avevano contratto l'asma, e quelli appunto che erano andati a lavorare nei mulini (oss. VIII) o in maniera particolare si erano dedicati alla spalatura e vagliatura del grano. E pertanto i 16 asmatici dei quali ho riferito rappresentavano fra le 77 persone esaminate proprio quelle che in tali condizioni di lavoro si erano trovate. Un altro fatto, poi, emergeva dalle storie, e cioè che in alcuni casi la malattia non era nuova in paese, ma che si era presentata anche in altri anni e particolarmente durante la forte ribollitura del grano del 1915; e anzi negli interrogatorii resultava essere a conoscenza di molti che la lavorazione del grano avariato dasse il «fiato grosso e la febbre» (*).

Taluni non vi avevano dato importanza accettando quei disturbi come una fatale necessità del mestiere, altri avevano abbandonato quel lavoro.

* * *

Mi trovavo dunque di fronte ad un nuovo tipo di asma bronchiale, nuovo per il suo carattere epidemico, nuovo per la singolarità dell'agente eziologico che si può ritenere essere il «pediculoides ventricolus New».

Nelle pagine che seguono premesso un breve cenno sulla morfologia e biologia del pediculoide — secondo i lavori di Berlese (2) e Bellomo (3) — riprenderò in esame la questione di detta eziologia, quale mi è possibile fare dopo l'analisi di tutti gli ammalati di Barberino e non cioè come ho già fatto dopo le ricerche eseguite sul solo Baroni Ubaldo. Queste invero avevano già valore dimostrativo e le indagini eseguite su materiale più vasto, le han fornito una ulteriore conferma.

Morfologia e biologia del «Pediculoides ventricosus» New.

Descritto nel 1850 da Newport, appartiene alla famiglia delle Trombididae, ordine Acari, classe Aracnidi. Il maschio di forma romboidale è lungo mm. 0.23, la femmina allungata, terminata ad angolo acuto, misura mm. 0.25. Durante il periodo generante il segmento estremo addominale si ingrossa ed arrotonda in un globo di mm. 0.65-0.90, giallognolo, che contiene le uova e gli embrioni e fa assumere all'acaro la forma di un fiasco. Ogni femmina è capace di generare più di 200 individui in grandissima maggioranza femmine, méntre i maschi non rappresentano che il 4-5 % del totale. Dopo generati i figli, la madre assume di nuovo l'aspetto primitivo. Il maschio si muove lentamente e non abbandona il corpo della madre, la femmina non gravida si muove veloce-

(*) Degno di rilievo che i disturbi dati dal grano avariato sono indicati dai contadini come «febbre del grano». Mégnin, cit. da Ducrey.

mente percorrendo in 30'' i 27 mm. di un vetrino portaoggetti (in un'ora corrisponderebbe a m. 3,30); la femmina gravida è immobile. Le ghiandole salivari secernerebbero una sostanza tossica [Laboulbène (4), Blanc (5)] mortale per le larve degli insetti, irritante per l'uomo sulla cui cute darebbe luogo alla caratteristica dermatosi.

Vive nel grano avariato (in sobbollitura) nelle farine, paglia, fave, orzo ed altri cereali a spese d'insetti quali la Sitotroga Cerealella, Calandra granaria, Tinea granella, Laria Rufimana, etc. Perchè la moltiplicazione degli Acari avvenga nelle migliori condizioni, occorrono loro molte larve in ambienti fissi, come i chicchi di grano, e temperatura adatta e costante. Queste condizioni si trovano facilmente in cumuli di grano conservati immobili a lungo in ambienti poco aereati, ove pertanto si sviluppano numerosissimi i parassiti del cereale.

In Toscana sembra essere l'autunno questo periodo migliore (settembre novembre) mentre in Sicilia dove l'Acariasi è stata descritta specialmente in relazione col parassitismo delle fave secche (Philippson (6), dal luglio al settembre si ha il periodo più favorevole allo sviluppo. Però se ne possono trovare anche in altri mesi ed i nostri casi (ottobre-giugno) ne fanno fede.

Per ricercarlo nel grano, quando è abbondante, basta portare alcuni chicchi mescolati al detrito pulverulento che li accompagna, sopra una capsula del Petri ed esaminare sul fondo nero con una lente o un microscopio da preparazione: si vedono allora le femmine non gravide (appena visibili ad occhio nudo) correre rapidamente all'ingiro e le femmine gravide aderenti a frammenti delle larve od ai peli delle cariossidi.

Scegliendo i chicchi attaccati dalla tignola (nel caso Baroni 2/3 e più) e cioè quelli leggeri e grinzosi, aprendoli con un bisturi nel senso della lunghezza vi si scorge in una delle due metà la crisalide o larva più o meno conservata e nell'altra le feci sue. Nelle due camere brulicano i pediculoidi dei due sessi e in ogni stadio. La farina è quasi del tutto assente. Nella polvere ottenuta stacciando il grano precipitano pediculoidi vivi e morti in quantità straordinaria.

***

Esaurita questa digressione — pur necessaria — sulla morfologia e biologia del pediculoide eccomi ad esporre gli argomenti che permettono di attribuire al pediculoide stesso l'eziologia della sindrome asmatica.

I. — *Il grano sano non è causa di questa sindrome asmatica.*

Questo viene provato:

a) Dal non soffrire d'asma nessuno di coloro che pur il grano lavorano, quando questo sia sano, ed esempio tipico ne sono le Oss. XX e XXI che dimostrano come nelle famiglie dei mugnai Arrighetti e Guasti, che ebbero la fortuna di non macinare del grano avariato in quantità apprezzabile, non si verificarono nè acariasi nè asma.

b) Il non essere riuscito a provocare asma nel Baroni Ubaldo facendogli inalare la polvere del grano sano mentre l'opposto si era verificato con quello parassitato.

c) La negatività delle cutireazioni eseguite con proteine ed estratti i più diversi (totali e parziali) di grano sano.

d) L'età giovanile della maggioranza dei P. e l'essere adibiti alla lavorazione del grano raccolto, da un periodo di tempo per molti assai breve (es. Oss. VIII). Ciò contrasterebbe — se di asma da farine semplici s'intendesse parlare — con quanto è già noto, e cioè che nei lavoratori insorge talora l'asma per ipersensibilità alla farina (v. i quattro fornai di Walker (7) ma solo dopo i 40 anni, il che vuol dire che generalmente di fronte alle farine è richiesto un lungo periodo di tempo per la sensibilizzazione.

II. — *Nel grano attaccato dalla tignola a sua volta aggredita dal pediculoide è la causa della sindrome asmatica.*

Ne danno prova:

1. Criteri anamnestici:

a) carattere epidemico dell'asma e corrispondenza fra il suo insorgere e l'inizio del parassitismo del grano (ottobre 1921); Contemporaneità osservata anche in anni precedenti (oss. II-IX-X-XI-XIII);

b) concomitanza in tutti gli asmatici dell'acariasi, a dimostrazione dell'esistenza nel grano del pediculoide;

c) insorgenza degli attacchi durante o poco dopo la spalatura o vagliatura o macinazione del grano avariato.

2. Positività delle cuti- ed intradermoreazioni con il grano avariato.

3. Scatenamento di crisi emoclasica ed asmatica per inalazione della polvere del grano malato e non di quella del sano.

III. — *Dei differenti elementi raccolti nel grano malato il pediculoides ventricosus è l'agente dell'asma.*

Nel grano proveniente dalla famiglia Baroni, e negli altri campioni di grano attaccato dalla tignola provenienti da altri mugnai gli elementi costitutivi (v. pag. 4) eran pochi semi di piante foraggiere diverse, più o meno numerosi escrementi di topo, e tignole (Tinea granella) nei diversi stadi di sviluppo, le cui crisalidi e larve eran attaccate da parassiti rappresentati quasi esclusivamente dal Pediculoides ventricosus il quale ultimo si trovava in quantità enorme, vivo e morto. Mai sviluppo di muffe.

Ho già riferito (Oss. I) come potei metter fuori causa i semi delle piante foraggiere, le feci dei topi, i batteri in esse contenuti, i rari insetti non acari, parassiti delle tignole, col metodo delle cutireazioni: conferma sperimentale a quanto già logicamente poteva presumersi. Non era infatti ammissibile che quantità così piccole di elementi banali o incostanti come i sudescritti fossero capaci di indurre una sensibilizzazione così rapida, violenta e diffusa come quella effettivamente verificatasi. E con lo stesso metodo ritenni aver dimostrato l'innocuità della farina contenuta nei chicchi attaccati, delle tignole adulte o crisalidi larve e loro feci, e viceversa la specificità del pediculoide.

Queste deduzioni tratte da esperienze eseguite su di un solo individuo (e non in tutto adatto, perchè, come dicemmo, fin troppo cutireattivo) hanno tuttavia ottenuto da un più largo studio esatta conferma, dimostrando così anche l'attendibilità del metodo.

Che la *farina alterata* non sia causa dell'asma, più circostanze lo dimostrano. Innanzi tutto non è cosa sicura che la farina estraibile dalle cariossidi attaccate dalle tignole sia alterata: è invece più che verosimile che nel grano ne rimanga punta o poca e che quest'ultima sia in tutto identica a quella delle cariossidi sane. Ma un altro e quasi più valido argomento a favore di questa tesi lo fornisce il fatto che l'asma è stato determinato (tanto come via di sensibilizzazione che di scatenamento) quasi con maggior facilità e frequenza della vagliatura, piuttosto che non dalla macinazione del frumento. E non è chi non veda che nella vagliatura, della farina poca o punta si agita nell'aria, ed enorme è invece la quantità di pediculoidi vivi o dei loro cadaveri e residui che viene liberata nell'aria; il contrario appunto di quanto si verifica con la macinazione in cui, a parità di massa di polvere sospesa nell'ambiente, quella dei pediculoidi rappresenta una quantità minima in confronto a quella della farina, tanto più che il grano macinato è vagliato in precedenza e cioè liberato dalla maggior parte dei chicchi ammalati e del detrito ricco di pediculoidi.

Ultimo argomento la positività delle cutireazioni con gli estratti larve + pediculoidi, feci + pediculoidi, privi cioè di farina.

E neppure alle *tignole* e loro *larve* o *feci* può attribuirsi il determinismo dell'asma. Infatti le cutireazioni eseguite con gli estratti delle larve e loro feci hanno dato a divedere una positività in tutti gli asmatici minore che non di fronte all'estratto totale del grano avariato, e in quasi la metà dei casi negatività assoluta: vale a dire che la piccola quantità di pediculoidi in quel materiale, malgrado ogni cura, rimasto, non è stata sufficiente a dar luogo alla reazione cutanea nei P. meno cutireattivi e l'ha invece data nei P. più cutireattivi ma in maniera sempre minore di quanto negli stessi si osservasse con gli estratti totali del grano (infinitamente più ricchi di pediculoidi) o con i pediculoidi isolati. Questa differenza ha effettivamente proceduto inversamente al grado di cutireattività, tanto è vero che nelle osservazioni I-III-VI che si riferiscono ai tre malati più cutireattivi essa è piccola.

Un altro argomento da aggiungere al precedente ci viene offerto dalla negatività delle cutireazioni con gli estratti delle tignole adulte, che pur non possono avere una costituzione chimica molto diversa da quella delle larve.

E finalmente, eliminati uno ad uno tutti gli altri componenti del materiale in esame, eccoci al *pediculoide*, al quale, per dire il vero, si giunge più attraverso dati negativi ed indiretti che a dati diretti. A questi ultimi potrebbe ascriversi la produzione immediata dei ponti dovuta ad innesti epidermici di pediculoidi.

Dati indiretti, e di qualche valore, ne esistono invece ancora ed emergono dallo studio della costituzione del pediculoide e dall'analogia che potrebbe sorgere con altri asma dovuti ad inalazione di prodotti epidermici. Ma questa questione merita una trattazione più completa.

Via e meccanismo di sensibilizzazione mediante il pediculoide.

Nell'epidemia di asma, che ci occupa, ritengo si possa parlare di asma da inalazione essendosi tutti gli ammalati indistintamente esposti per un lungo periodo di tempo (necessario e sufficiente dal punto di vista anafilattico) a re-

spirare il pulviscolo sensibilizzante, e non avendo essi d'altra parte introdotto nel proprio organismo detta sostanza per altra via.

I mugnai — lo ho constatato e del resto si può crederlo facilmente — il pane per sè lo fanno solo con la farina proveniente dal grano sano e mai con quella del grano avariato; con il che viene a cadere la possibilità di una anafilassi prodottasi per le vie digerenti. Ritengo dunque che nel caso nostro si tratti di anafilassi da inalazione e che la regione d'assorbimento della etero-proteina sia data dalle mucose nasali. Già in un precedente lavoro (8) avevo richiamato l'attenzione sull'importanza di questa via per la produzione dello stato d'ipersensibilità; e facevo rilevare che osservazioni anatomiche (infiltrazione eosinofila della mucosa; Marchand (9) Bufalini (10) e cliniche (guarigione di numerosi casi di asma dopo interventi chirurgici locali) convalidano questa ipotesi. Ma altri e validi appoggi scaturiscono dalle ricerche sperimentali che hanno dimostrato la possibilità di anafilattizzare, scatenare shock, e dissensibilizzare per la via respiratoria, non solo tracheale ma anche nasale.

Parlo delle esperienze di Erlich (11) (1891, ricina e abrina), di Dserzgowsky (12) (1910, tossina difterica), Busson (13) (siero di bue), Blumenau (14) (1911, tossina difterica), Friedberger e Mita (15) (1911, siero di cavallo), Schittenhelm (16) (1912, siero di cavallo), Ishioka (17), Seewal e Powel (18) (1916, siero di cavallo), Besredka (19) (1920, infezione e vaccinazione per via tracheale), Petragnani (20) (1921, siero di cavallo) e Mackenzie (21) (1922, pollini) che nel loro complesso forniscono una base solida a questa ipotesi, per la quale si può ritenere verosimile l'inalazione e passaggio a traverso la muccosa nasale dell'etero proteina alla quale giunge sotto forma di polvere minutissima in quantità enorme, saturando l'aria respiratoria per periodi di ore intere, separati da intervalli di giorni e settimane quasi per meglio favorire la sensibilizzazione.

Ma a questo punto sorge spontanea una domanda: perchè questa polvere posata su la mucosa nasale l'attraversa e mostra un'azione ipersensibilizzante e più precisamente asmogena? In natura abitualmente non avviene così e malgrado tutti si espongano continuamente alle emanazioni le più diverse, l'asma è un fenomeno raro. D'altra parte non si può invocare in nessuna maniera il fattore individuale (ereditarietà, costituzione, vagotonia, disendocrinosi etc.) poichè l'asma si è esteso a tutta un'intera categoria di lavoratori senza pregiudizio di quegli invocati fattori, ma solo per essersi quelli *soltanto* e *obbligatoriamente* esposti all'azione di una determinata sostanza.

Ciò dunque significa che questa sostanza, il pediculoide, ha un'azione elettivamente ipersensibilizzante. Tutte le moderne ricerche in tema di anafilassi umana in genere, e di asma anafilattico in specie, concordano nel dimostrare che determinate sostanze hanno un potere sensibilizzante — asmogeno nel caso nostro — predominante su molte altre simili. Per l'asma bronchiale ad esempio, nella statistica di Walker (22) su 78 asmatici da proteine epidermiche, ben 43 lo erano per quelle del cavallo e su 92 da pollini, oltre due terzi lo erano per quello dell'ambrosia. E perciò non ci rechi meraviglia questo alto potere sensibilizzante del pediculoide. Perchè poi, in ultima analisi, al pediculoide esso appartenga non mi è dato effettivamente chiarire. Solo in via di presunzione si può prospettare:

1° Che la sostanza tossica per gl'insetti, irritante per la cute umana, riesca, grazie a questa sua proprietà, a passare facilmente dalla mucosa nasale nel sangue circolante, da dove può esplicare un'azione sensibilizzante (*).

2° Che quella sostanza irritante leda la mucosa nasale facilitando l'ingresso in circolo di elementi del rivestimento epidermico, chitinoso, del pediculoide. In questo secondo caso si avrebbe un'analogia con tutti gli asma da inalazione di proteine epidermiche (peli, forfora, penne, conchiglie) e di polline, nei quali il contenuto in *cheratina* e *chitina giuoca una parte notevole.*

Qualunque essa sia questa sostanza, epidermica o salivare, è stata capace di determinare rapidamente nei nostri ammalati uno stato d'ipersensibilità generale (crisi emoclasiche, cutireazione, eosinofilia) con manifestazioni cliniche oculari e respiratorie, nasali (rinite vasomotoria) e bronchiali (asma). Perchè poi di tutte le possibili manifestazioni dell'anafilassi umana si sia prodotto l'asma potrebbe forse spiegare una peculiare reflettibilità asmogena della mucosa nasale: nel senso dell'esistenza di simili zone parlano, fra gli altri, i lavori di Seewal e Powel (23-24) (1916-1917 nelle cavie) di Murray (25) (1920, asma da inalazione di polvere d'ipecuana) e di Mackenzie (26) (1921, asma da fieno).

Da quanto finora ho detto mi sembra chiarito il problema eziologico e lumeggiato il meccanismo di questa sensibilizzazione singolare massiva, che assume un aspetto quasi direi sperimentale e in tutti gl'individui che si sono trovati nelle condizioni sperimentalmente necessarie si è manifestata, indipendentemente da ogni fattore individuale. Non si creda però che arbitrariamente generalizzando abbia cercato di togliere valore ai fattori predisponenti e individuali nella genesi dell'asma: al contrario. Ho voluto far vedere come questi non siano sempre nè obbligatori nè necessari al determinismo morboso e la sindrome ora descritta mi sembra una chiara dimostrazione dell'asserto. Ma evidentemente in quei casi si tratta di un fenomeno eccezionale dovuto al concorso di particolarissime circostanze che hanno portato a condizioni, ripeto, quasi sperimentali.

Dove però i fattori individuali primeggiano costantemente è nello svolgimento del quadro clinico, onde a identico stimolo, seguono reazioni le più varie per sede ed intensità e i nostri ammalati lo dimostrano presentando delle forme dalle più lievi e parziali, equivalenti della crisi asmatica (tipo rinite spastica), alle più gravi dell'asma bronchiale.

L'esempio più tipico, che clinicamente dimostra l'importanza dei fattori ereditari e individuali lo offre la famiglia Baroni. Osserviamo: sei componenti la famiglia, sei ammalati, i genitori e i quattro figli. Il padre psicamente lento, fisicamente torpido, soffre di un asma che decorre tacito, consentendo vita e lavoro quasi normali. La madre a temperamento vivace, emotivo, con riflessi esagerati, soffre di crisi asmatiche violentissime. Dei loro quattro figli, due hanno ereditato i caratteri morfologici, la brachitipia, la lentezza psichica paterna, gli altri due la longitipia e il fondo neuropatico della madre. Orbene,

(*) Delle cutireazioni eseguite con estratti di cantaridina hanno dato resultato negativo: si tratta naturalmente di sostanze che di comune hanno solo il nome e l'azione irritante.

anche l'asma nei figli del tipo paterno ha mantenuto il carattere di mitezza tollerabile con il lavoro, ed in quelli del tipo materno la violenza estrema, negando ogni e qualsiasi capacità lavorativa.

A questo punto non mi rimane da parlare che di tre fenomeni quasi collaterali della sindrome che si riferiscono al comportamento delle cutireazioni, ai ponfi spontanei o provocati e alla crisi emoclasica. Ne farò brevissimo cenno.

Cutireazioni.

Sul valore di queste già Frugoni (27) si è diffusamente occupato (e così pure Sabatini (28) ed ha messo in evidenza che una cutireazione positiva non vuol già significare in nessun modo asma bronchiale anafilattico ma bensì rivela uno stato d'ipersensibilità del soggetto verso una determinata proteina. Questa ipersensibilità può avere (o no) esponenti clinici i più diversi; man mano che si procede in questo indirizzo di studi vediamo rientrare nella loro sfera molte (e forse troppe) manifestazioni morbose che dall'asma il più clamoroso degradano a turbe quasi tacite e poco appariscenti quali talune forme cutanee e intestinali. Così che il metodo anzi che perdere — a mio avviso — acquista ancora una più larga portata e maggior valore. Ciò premesso è un fatto, da molti che seguono l'argomento constatato, che le cutireazioni non presentano una positività proporzionale all'intensità della sindrome asmatica, ma anzi in qualche caso fanno pure difetto.

Nella mia casistica che per uniformità dell'eziologia e contemporaneità d'insorgenza meglio di altre si presta allo studio statistico questa dissociazione è evidente. La Tav. IV ne prospetta gli elementi.

Tav. IV. — Intensità dell'asma, età della sensibilizzazione e cutireazioni.

Asma per la prima volta nel 1921-22.

		Grave	Lieve	Cutireazione
I	Baroni Ubaldo	+		+ + + +
III	Baroni Maria	+		+ + + +
IV	Baroni Annunziata	+		+ +
V	Baroni Emma		+	+ +
VI	Baroni Gino		+	+ + + +
VIII	Rossi Papia		+	+
XII	Aiazzi Alfredo		+	+
XIV	Chiti Fortunato	+		— — — —

Asma fino da prima del 1921-22.

		Pregresso		In atto		Cuti-reazione
		Grave	Lieve	Grave	Lieve	
II	Baroni Raffaello		+		+	+ +
IX	Boni Lorenzo	+			+	+ +
X	Toccafondi Mario		+	+		— — — —
XI	Toccafondi Augusto		+	+		+ + +
XIII	Romei Luigi		+	+		+

Dalla sua lettura resulta principalmente:

1. Che non esiste alcuna corrispondenza fra gravità e leggerezza della sindrome da un lato e intensità della reazione cutanea: gli esempi più chiari danno l'Oss. VI (Rossi Papia) con una cutireazione intensissima di fronte ad un asma leggerissimo e la XIV (Chiti Fortunata) con la cutireazione addirittura negativa di fronte ad un asma grave.

2. Che l'età della sensibilizzazione non influisce particolarmente su l'andamento delle cutireazioni: esempio tipico i fratelli Toccafondi, morfologicamente simili, ambedue gravemente asmatici da vari anni e di cui Mario (Oss. X) si presenta cuti- non reattivo a differenza di Augusto (Oss. XI) che dà cutireazione fortemente positiva.

Crisi emoclasica.

Di questo metodo d'indagine, scoperto da Widal (29) del quale in Italia Frugoni (30) ha portato sì largo contributo (vedi in proposito anche i lavori del suo assistente Montagnani (31) vorrei ancora una volta spendere poche parole per affermare l'attendibilità, di fronte specialmente a non dimostrate diffidenze. Giustamente fa osservare Galup (32) che contro la prova di Widal esistono solo pochi lavori e di scarso valore come quelli di Maurice e Carbonat (33), di Servantie, Pauzat e Monod (34) (instabilità dell'equilibrio leucocitario), di Manoukhine (35) (esistenza di un fermento leucocitolico), di Kronulitski (36) (leucopenia psichica) i quali tutti non riescono ad apportare nessun argomento ad infirmare la esistenza di una crisi emoclasica, che si svolge in tutti i suoi elementi compreso, come forse più dimostrativo e grossolano, anche la colorazione rossa del sangue venoso (v. tav. I) sul cui significato non è luogo qui d'intrattenersi.

Conveniamo che il metodo non è molto pratico, e anche se ridotto alla numerazione dei leucociti e alla lettura della formula richiede tempo e personale, ma ciò non toglie valore al fatto che esso dimostra l'esistenza di una perturbazione umorale, si voglia o no seguire Widal nel suo concetto di colloidoclasia. Essa talora insorge subito dopo lo stimolo, è brevissima (v. p. es. il caso di Widal, Abrami e de Gennes (37) in cui la crisi insorge al secondo minuto e già al quinto è scomparsa e quella dell'Oss. I del presente lavoro e di altro mio (38) nelle quali l'acme della crisi è sorpresa al quarto minuto) e pertanto può sfuggire facilmente. Questo può forse valere di giustificazione a coloro che per non averla constatata, la negano. Ma la sua esistenza è un fatto ormai accertato nello stato di ipersensibilità e anche talora al di fuori di quello: per l'asma bronchiale anafilattico in particolare le osservazioni complessive di Widal etc., Frugoni e mie ne danno sicura la presenza.

Ponfi.

Taluni degli ammalati riferivano di presentare pochi minuti dopo il contatto col grano avariato dei grossi ponfi, ed in alcuni ho potuto sperimentalmente constatare la verità dell'osservazione (Oss. I-III). Quale la ragione di questa reazione cutanea, che, è bene affermarlo, va di pari passo con il com-

portamento delle cutireazioni? Per vedere di rispondere a questa domanda ho scorso la letteratura che si riferisce alla acariasi e cito quanto si riferisce alla presenza di manifestazioni ponfoidi e al tempo intercorso fra l'applicazione della causa irritante e la loro comparsa.

Ducrey (39) parla a pag. 99-103 di qualche raro ponfo, a pag. 115 così si esprime:

« Il tempo strettamente necessario perchè un individuo che abbia avuto contatto col grano infetto possa avvedersi di essere rimasto contagiato può in alcuni casi essere davvero brevissimo; è un senso molesto di puntura o di prurito che può richiamare l'attenzione dell'individuo quasi immediatamente. Il mugnaio di S. Frediano mi asseriva che gli operai addetti al mulino erano capaci, subito dopo di aver trasportato un sacco di grano a spalla, di affermare che quel tal grano conteneva la gatta porcina — come essi dicono — precisamente per il prodursi subitaneo delle sensazioni testè accennate, ed anche qualcuno dei nostri infermi ci ha affermato lo stesso. Ma è necessario che passino almeno alcune ore (dalle 12 alle 24) prima che l'elemento eruttivo eritemo-vescicolare caratteristico insorga. Più precocemente potrebbero vedersi soltanto semplici forme eritematiche o qualche ponfo ».

Sberna (40) accenna (pag. 130-140) a forme urticanti ed eritemo-urticanti che insorgerebbero dopo 6 ore dall'applicazione di detrito di grano parassitato.

Philippson (41) dopo varie ore dal contatto con i parassiti osservò su di sè la comparsa di ponfi.

Maiocchi (42) parla in qualche caso di forme orticanti, di aspetto ponfoide nel loro inizio.

Pantaleoni (43) accenna pure a rari ponfi e così pure Bellomo (44) in un caso (Farruggio p. 739).

Dal che essenzialmente resulta, che i ponfi sono manifestazione non comune della « gatta porcina », che generalmente si mostrano parecchie ore dopo avvenuto il contagio e che quando si producono subito dopo di questo, siamo (v. casi Ducrey) in presenza di individui addetti alla lavorazione del grano e perciò probabilmente esposti — come i malati di Barberino di Mugello — alla causa sensibilizzante. In questi ultimi la interpretazione ne è ovvia: si tratta di cutireazioni *naturali*, per così dire, su le quali a distanza di ore si assiste all'evoluzione comune della lesione primitiva dell'acariasi. E' possibile che negli uni come negli altri, si tratti di individui sensibilizzati al pediculoide se pure non tutti asmatici? E' questa un'ipotesi di cui i dermatologi potranno stabilire l'attendibilità.

Cutireazioni, oltre a quelle che figurano nello schema, in affetti da acariasi pregressa o in atto, non asmatici, mi han dato resultato costantemente negativo ma in nessuno di quei pazienti potei scorgere o venire a sapere di manifestazioni ponfoidi, precoci o tardive. Particolare importanza ha dimostrato lo studio di un soggetto trentacinquenne sofferente di asma da fieno, d'ipersensibilità per l'aglio e lo jodio, di prurito ed orticaria all'uscita da bagni caldi o freddi in ambiente freddo (analogo cioè al caso di Widal, Abrami e Lermoyez (45) nel quale un primo contatto con i pediculoidi cagionò dopo varie ore la comparsa di ponfi orticarioidi tipici, pur di fronte a cutireazione

negativa. Questa singolare reattività cutanea potrebbe trovare una spiegazione nella ipersensibilità, oltre che generale, cutanea che mostrano gl'individui affetti da quella tara umorale, da quella instabilità dell'equilibrio colloidale plasmatico che Widal chiama « diatesi colloidoclasica » e fornisce a suo avviso il substrato così alle idiosincrasie come alla sensibilizzazione anafilattica.

Manifestazioni, esponente di quella diatesi se ne scorgono sempre più numerose in natura: è possibile che i ponfi tardivi dell'acariasi siano in uno espressione e della diatesi colloidoclasica dei soggetti e dell'alto potere di sensibilizzazione del pediculoide.

Terapia.

Il procedimento più semplice ed efficace cioè l'allontanamento degli ammalati dal grano guasto non era per ragioni professionali, intuitive, possibile in ogni caso ad ottenersi. Ho consigliato l'uso di maschere che proteggessero le vie respiratorie dall'azione della polvere asmogena e la dissensibilizzazione.

Questo ho eseguito in due casi e cioè in due dei malati più gravi, il Baroni Ubaldo (Oss. I) e la sorella Annunziata (Oss. IV). Preparai un estratto del grano avariato con le seguenti manipolazioni: scelta di chicchi attaccati dalle tignole — schiacciamento in un mortaio insieme ad alcool a 12° in soluzione fisiologica - trasporto in pallone sterile e agitazione per mezz'ora - conservazione per dodici ore in ghiacciaia - nuova agitazione - filtrazione a carta e quindi sterilmente a candela Berkefeld - aggiunta al filtrato di fenolo in proporzione di 0.5 % - ripartizione in fiale che sono chiuse alla fiamma.

Dopo 5 mesi il liquido si mostra ancora sterile, limpido e attivo.

Saggiato sulla cute dei due pazienti dava luogo a cutireazioni positive a 1:800 per Ubaldo e 1:50 per Annunziata, mentre il non filtrato dava reazioni positive in ambedue a diluizioni molto maggiori. Ho eseguita una serie di 14 iniezioni per Ubaldo e di 12 per Annunziata, una ogni 5-6 giorni a dosi progressivamente crescenti partendo per il primo dalla diluizione 1:1600 e per l'altra 1:200.

Le iniezioni sottocutanee dettero spesso reazioni locali considerevoli (tumefazione, arrossamento, dolore più o meno spiccato poco dopo l'iniezione e prolungantesi fino a 2 giorni) mai a crisi asmatiche tranne una sola volta in Ubaldo alla quarta iniezione, forse per impiego di dose eccessiva.

Altri accessi d'asma non se ne sono verificati nemmeno spontaneamente quando i pazienti ebbero occasione di esporsi (per breve tempo però) alla causa nociva. Con le ultime iniezioni diminuì l'intensità della reazione locale che si fece anzi nulla per l'Annunziata nelle tre terminali.

La cutireazione con l'estratto filtrato al termine di questo primo periodo di cura era positiva per Ubaldo solo se usato non diluito, e si fece negativa a diluizioni anche di 1:10. E' persistita la reazione positiva (+ + +) per l'estratto grezzo con filtrato a candela.

Per Annunziata la cutireazione si è fatta negativa con l'estratto filtrato e con quello grezzo non filtrato.

In conclusione la terapia dissensibilizzante ha portato un miglioramento

notevole nello stato di sensibilizzazione, così per uno dei suoi esponenti, la cutireazione, come per la manifestazione clinica fondamentale, l'asma.

CONCLUSIONI.

L'A. ha descritto numerosi casi di asma bronchiale insorti contemporaneamente fra i mugnai e i coloni di Barberino di Mugello in dipendenza con la lavorazione di grano attaccato dalla «Tinea granella L.» a sua volta parassitata dal «Pediculoides ventricosus New».

Con indagini statistiche, cliniche e sperimentali (provocazione di crisi emoclasica e asmatica, positività di cuti- e intradermoreazioni) ha stabilito che la sindrome studiata è di natura anafilattica e causata non dal frumento in sè, ma dal pediculoide contenutovi in grande quantità. Pertanto detta sindrome asmatica apparentemente di origine vegetale è invece dimostrata di origine animale, il che impone revisione e ricerche in tema del cosiddetto asma dei mugnai.

Conferma l'importanza delle cutireazioni per la diagnosi d'ipersensibilità in genere e d'asma bronchiale anafilattico in specie, e il valore della crisi emoclasica come documentatrice della fase umorale della sindrome stessa.

La sensibilizzazione, da ritenersi avvenuta per via nasale (asma da inalazione), si è prodotta in tutti i soggetti che si esposero alla causa nociva per un tempo sufficiente, indipendentemente da ogni fattore individuale, realizzando così un esempio d'ipersensibilità sperimentale nell'uomo.

I fattori costituzionali individuali hanno invece dimostrato un'influenza palese nello svolgimento dei caratteri della sintomatologia clinica.

Sono stati osservati ponfi comparenti subito dopo il contatto con pediculoidi o dopo alcune ore: i primi sono da ritenersi espressione di sensibilizzazione specifica, i secondi potrebbero forse essere indizio di diatesi colloidoclasica.

La terapia di dissensibilizzazione specifica ha dato resultati iniziali favorevoli.

***

Al Prof. Cesare Frugoni che mi guidò in queste ricerche mi è grato porgere i più vivi ringraziamenti.

BIBLIOGRAFIA.

1. DUCREY. Giorn. Ital. Malatt. Ven. e Pelle, 1908, vol. I, p. 97.
2. BERLESE. Riv. Pat. vegetale. Dall'anno VI (1897) all'anno VIII (1899).
3. BELLOMO. Giorn. Ital. Malatt. Ven. e Pelle, 1920, fasc. II, pag. 725.
4. LABOULBÈNE e MÉGNIN. Journ. Anat. Physiol., 1885, vol. XXI, pag. 1.
5. BLANC. Bull. Soc. Zool. de France, 1912, vol. XXXVII, pag. 181.
6. PHILIPPSON. Riv. Sanitaria Siciliana, 1914, n. 18.
7. WALKER. Boston Medical med. and surg. Journ., 29 agosto 1918.
8. ANCONA. Atti Accad. Med. Fisica Fiorentina, 22 giugno 1922; (Sperimentale, 1922); Gaz. Osp. e Clin., n. 85, 22 ott. 1922.
9. MARCHAND. Deut. Arch. f. klin. Med., 1918, fasc. III e IV.
10. BUFALINI. Policlinico, Sez. Prat., 1922.
11. EHRLICH. Deut. Med. Woch., 1891, vol. XVII, pag. 976, 1218.
12. DSERZGOWSKY. Zeitschr. f. Immunitätsf. (Ref.), 1910, vol. II, pag. 602.

13. BUSSON. Wien. Kl. Woch., 1911.
14. BLUMENAU. Zeitschr. f. Immunitätsf. (Ref.), 1911, vol. III, pag. 196.
15. FRIEDBERGER e MITA. Deut. Med. Woch., 1911; Zeitschr. f. Immunitätsf., 1912.
16. SCHITTENHELM. Congr. med. int., Wiesbaden, 1922.
17. ISHIOKA. Deut. Arch. f. klin. Med., 1912.
18. SEEWAL e POWELL. Journ. exper. Med., 1916, vol. XXIV, pag. 39. Journ. Laborat. a. clin. med., St. Louis, 1917, n. 12.
19. BESREDKA. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1920, vol. XXXIV, pag. 361.
20. PETRAGNANI. Atti Accad. Med. Fis. Fiorentina, 1921; (Sperimentale, 1921). Policlinico, Sez. Med., 1922.
21. MACKENZIE. Journ. Am. Med. Ass., 1922, vol. 78, pag. 787.
22. WALKER, loc. cit.
23-24. SEEWALL e POWELL, loc. cit.
25. MURRAY. Journ. Am. Med. Ass., 1920, vol. 75, pag. 1133.
26. MACKENZIE, loc. cit.
27. FRUGONI. Relazione XXVI Congr. Med. int., Roma, 1920; riass. Riv. Osped., 1921, e in *extenso*, Tip. Devoti, Salò; Sperimentale, 1921; Policlinico, Sez. Med., 1922.
28. SABATINI. Policlinico, Sez. Prat., 1921.
29. WIDAL, ABRAMI e BRISSAUD. C. R. Soc. Biol., 1912-1913.
30. FRUGONI, loc. cit.
31. MONTAGNANI. Presse Méd., 24 dic. 1921; Boll. Ist. Sieroterap. Milanese, gennaio 1922.
32. GALUP. Presse Méd., febbraio 1922.
33. MAURICE e CARBONAT. Paris Méd., 21 maggio 1921.
34. SERVANTIE, PAUZAT e MONOD. Journ. de Méd. de Bordeaux, 25 giugno 1921
35. MANOUKHINE. C. R. Soc. Biol., 25 ottobre 1913.
36. KRONULITSKI. C. R. Soc. Biol., 5 luglio e 25 ottobre 1913.
37. WIDAL, ABRAMI, DE GENNES. Presse Méd., 6 maggio 1922.
38. ANCONA. Loc. cit.
39. DUCREY, loc. cit.
40. SBERNA. Giorn. Ital. Malatt. Ven. e Pelle, 1908, vol. IV, pag. 126.
41. PHILIPPSON, loc. cit.
42. MAIOCCHI. Giorn. Ital. Malatt. Ven. e Pelle, 1902, fasc. VI, pag. 709; Ibid., 1922, fascic. II, pag. 124.
43. PANTALEONI. Ibid., 1920, fasc. VI, pag. 717.
44. BELLOMO, loc. cit.
45. WIDAL, ABRAMI, LERMOYEZ. Presse Méd., 4 marzo 1922.

II.

R. ISTITUTO DI STUDI SUPERIORI DI FIRENZE.
R. ISTITUTO D'IGIENE SPERIMENTALE DIRETTO DAL PROF. A. SCLAVO

Ricerche sperimentali sul cosidetto asma anafilattico (*)

Dott. GIANNI PETRAGNANI, aiuto e l. docente in batteriologia.

Le osservazioni sull'asma bronchiale tipo essenziale vanno ogni dì moltiplicandosi, dimostrandone la causa determinante in molte sostanze capaci di sospendersi nell'aria ed anche in alcuni alimenti. Tanto le une come le altre non sono sostanze eccezionali o comunque tossiche per la maggior parte degli individui, ma per alcuni *organismi particolarmente predisposti* esse diventano

(*) I risultati degli esperimenti e le considerazioni contro la natura anafilattica dell'asma bronchiale, contenute in questa nota, sono stati esposti dall'A. al XXVIII Congresso Nazionale di Medicina interna, tenutosi a Firenze lì 21-24 ottobre 1922. (V. gli *Atti* di questo Congresso).

sostanze determinanti la sindrome asmatica. Uno dei primi agenti causali dell'asma fu identificato nel polline delle graminacee e poi di molte altre piante dell'uno e dell'altro emisfero: fu l'Elliotson il primo ad incolpare il polline come causa dell'asma bronchiale (1831). Col succedersi delle indagini si vide che l'asma bronchiale può essere determinata anche da molte sostanze organiche ed inorganiche capaci di volatizzarsi o comunque sospendersi nell'aria *e persino da emanazioni di animali* che, secondo alcuni autori, sarebbero da ritrovarsi nel pelo e nella forfora dell'animale causante l'asma (Widal), secondo altri in speciali sostanze proteiche del suo alito (Roseau; Zinsser).

Naturalmente, una volta riconosciute le cause dell'asma bronchiale tipo essenziale, man mano nacquero varie teorie intese a far luce sulla fenomenologia dell'accesso d'asma sotto lo stimolo di questi speciali agenti causali.

In antico Bostock ammise una teoria atmosferica; Beard nel 1871 la teoria nervosa; Yarel 1899 e Finck 1901 il fatto nervoso su anomalie nasali; Helmoltz 1901, Heinemann la teoria infettiva; Dunbar 1903, Mocorgè 1909 quella della natura tossica; Grant, Abbott, Gottlieb, Bonnier, Natthews nuovamente una teoria che metteva in rapporto l'asma bronchiale con lesioni del naso e della gola; Widmer 1911 nuovamente una teoria nervosa ed addirittura, assomiglia l'asma tipo essenziale al male di montagna.

Conosciutosi il fenomeno anafilattico con la sua sindrome spastica bronchiale, incominciarono a sorgere le prime voci che affermarono la sindrome asmatica essere molto verosimilmente un quadro anafilattico: Fra i primi ad emettere una tale ipotesi furono il Beal, Billard, Philippart, Barach, Meltzer.

Il Dunbar che aveva emesso la teoria tossica ed aveva prodotto un siero curativo antitossico, fece degli sperimenti per vedere se era realmente possibile interpretare l'asma da fieno come un fatto anafilattico. A lui spetta il merito di avere saldamente dimostrato il vero nesso fra polline ed asma da fieno e di avere per primo messo in evidenza l'azione irritante del polline sulle mucose e sulla pelle di individui affetti da asma da fieno o comunque disposti a diventarli.

Friedberger vide insorgere speciali fatti di polmonite asettica in cavie che essendo state già preparate anafilatticamente sottoponeva poi ad abbondanti inalazioni di una diluizione dello stesso siero antigene.

Rosenau iniettando l'alito umano condensato a 99 cavie e dopo due settimane iniettandole di siero d'uomo normale vide insorgere fatti anafilattici in 25 delle 99 cavie.

Busson ripetendo le prove di Friedberger su cavie normali trova che esse, dopo un sufficiente periodo di incubazione, diventano anafilattiche per quel siero inalato.

Sewall e Powell dimostrarono la possibilità di poter sensibilizzare le cavie istillandole nel naso ripetutamente con siero di altro animale.

Gillette raccolse una statistica in cui metteva in evidenza che gl'individui affetti da malattia da siero di cavallo, erano anche affetti da asma da emanazione di cavallo.

De Besche, Mignon, Bougton, Ramirez descrissero il loro caso d'asma da cavallo.

Zinsser-Stewart recentemente riferiscono di un dottore assistente all'Università di Standford che è preso da accessi d'asma ogni volta che prende una cavia viva, nessun disturbo avendone dalla forfora e dal pelo di queste bestiole.

La scuola Americana con a capo Walcker, Goodale, Gottlieb, Wodehouse, Schloss, Frost, Rackemann, Gooke, De Besche, Ramirez, ecc. pubblica da alcuni anni una densissima serie di lavori, intesi a ricercare gli agenti causali dell'asma tipo essenziale, che essa interpreta come un fatto anafilattico in particolari individui ipersensibili a quelle sostanze asmogene. In alcuni casi, la sostanza asmogena determinerebbe l'accesso entrando per la via respiratoria, in altri casi per la via digerente.

Analogamente in quest'ultimo periodo il Curschmann, in Germania, riferisce che i conciatori di pelli sono molto spesso degli asmatici e che, secondo sue ricerche, la causa determinante l'asma è l'*ursurolo* con cui tingono le pelli. Egli ritiene che l'asma di questi conciatori sia anafilattica perchè l'ursurolo iniettato nelle cavie è capace di produrre lo *choc* anafilattico. (???!)

Tutta questa falange di ricerche facendo luce sulle cause determinanti l'accesso d'asma ha portato un valido contributo di indiscusso valore scientifico e pratico. L'accertamento delle sostanze determinanti asmogene, va fatto per ogni singolo caso oltrechè con la prova diretta: mettendo l'ammalato a contatto con la sostanza presunta come causale dell'asma e vedendo se sopravviene l'accesso, massimamente con la cuti- od oftalmo-reazione già trovata ed impiegata dal Dunbar a scopo diagnostico per l'asma da fieno.

Il Walcker infatti ha costruito tanti antigeni in polvere o soluti di tutte le varie sostanze già riconosciute asmogene, sicchè sospettando l'agente causale di un asmatico non resta che da provare come esso si comporta alla prova della oftalmo- o cutireazione con detta sostanza o col suo estratto, per accertare la diagnosi.

Una bella sintesi di questi lavori si trova nel *Policlinico,* Sez. Pratica, anno XXVI, fasc. 22-23, per Sabatini.

In Italia, massimamente sotto la spinta dei lavori americani, in questi ultimi anni sono state fatte delle indagini per chiarire se alcuni casi clinici di asma a causa determinante conosciuta, ed anafilattogena secondo la scuola americana, rientrassero realmente nel fenomeno anafilattico, oppure esprimessero solo una sindrome affine. Piazza, Belloni e De Benedetti conclusero negativamente per la interpretazione anafilattica dei loro casi in esame; Sabatini ripetè alcune prove che pure non furono troppe affermative per l'interpetrazione anafilattica dell'asma bronchiale tipo essenziale; Ferrannini pure si esprime contrario alla tendenza di interpetrare molti fenomeni oscuri come una scarica anafilattica ed in particolare ogni asmatico tipo essenziale come un anafilattico; Frugoni ed allievi con numerose ricerche ed indagini svolte recentemente si sono dichiarati invece sostenitori convinti della natura anafilattica dell'asma bronchiale; illustrando casi di asma bronchiale anafilattico da emanazione di coniglio, vaccina, gatto, farine, piume, pellicce, polvere d'osso di seppia, corpi di pediculoides, ventrocosus, favismo, ecc.

Le mie ricerche sulla ANAFILASSI E DEANAFILASSI PER LA VIA NASALE, costitui-

scono la prima dimostrazione sperimentale esauriente e chiara di un fatto anafilattico respiratorio. Con esse dimostrai che basta il contatto della sostanza antigene con la sola mucosa nasale per *preparare e scatenare* costantemente uno stato anafilattico nelle caviette, che sono gli unici animali capaci di presentare un tale fenomeno; però pur essendo questo un fenomeno particolare delle caviette, mi sembrava che non si potesse *a priori* escludere l'opinione di quelli che *alla teoria costituzionale-endocrina dell'asma bronchiale essenziale dell'uomo* vorrebbero sovrapporre una etiopatogenesi anafilattica. Infatti, ammesso che l'asmatico sia un *particolare individuo della specie umana,* nel quale per una particolare costituzione anatomica o per un particolare stato funzionale possano svolgersi dei *fatti anafilattici per la via respiratoria*, dai miei reperti sperimentali viene facilitata e chiarita la maniera come un tal fatto anafilattico possa compiersi. Esse dimostrando che non è necessario alla sostanza antigene sospesa nell'aria di arrivare sino agli alveoli polmonari per determinare un accesso anafilattico (Friedberger; Busson), distruggono la maggiore obiezione che si poteva fare alla affermazione di un fatto anafilattico per la via respiratoria, e cioè: che le sostanze sospese nell'aria o volatilizzate riescono difficilmente a raggiungere gli alveoli (Ströbel) e per certo vi arrivano sempre in quantità insufficiente a determinare un fenomeno anafilattico.

Mi sentii invogliato a fare delle ricerche intese a riprodurre nelle caviette questo particolare stato anafilattico respiratorio degli asmatici, in quanto che le caviette, avendo tutte nella mucosa nasale una via costantemente aperta ai fatti anafilattici, si sarebbero dovute prestare molto bene per tali indagini. Queste furono anzitutto istituite per la riprova *dell'asma da emanazione di animali* avendo per esse già pronti gli elementi necessari e cioè: una pecora coperta da abbondante pelo e un discreto numero di cavie a periodo di gravidanza inoltrato.

Esperimento I. — *Due* cavie gravide vennero messe in una gabbia dove introducevo della lana di pecora, tosata al momento, che rinnovavo ogni 2 giorni.

Partorirono una al 6° e l'altra al 9° giorno: *ognuna* fece *due* caviette. Continuai a rinnovare di 2 in 2 giorni la lana di pecora nella gabbia.

Dopo 20 giorni dalla nascita delle ultime *due* caviette iniettai nelle vene cc. 0.5 di estratto alcalino di pelo di pecora ad *una* delle caviette nate da ciascuna cavia madre (totale due caviette). Ebbero solo un certo grado di polipnea che potei dopo dimostrare, su *due* caviette controllo, essere dovuto all'eccessiva alcalinità del liquido.

Alle altre *due* caviette rimaste iniettai nelle vene cc. 1 di siero di sangue della stessa pecora fornitrice del pelo: non ebbero disturbi anafilattici.

Esperimento II. — *Quattro* caviette nate da qualche giorno vengono messe con le rispettive *due* madri in una gabbia dove di 2 in 2 giorni rinnovano la lana di pecora tosata al momento.

Dopo 6 giorni misi le caviette con le *due* madri in una gabbia senza pelo ed in uno stabulario dove non esisteva alcuna traccia di pelo di pecora.

Dopo altri 16 giorni a *due* caviette inietto nelle vene cc. 0.5 di estratto alcalino di pelo di pecora ed hanno solo quel leggero grado di polipnea dovuto all'alcalinità del liquido.

Alle altre *due* caviette inietto cc. 1 di siero della stessa pecora a cui fu tosata la lana: non presentano segni speciali.

ESPERIMENTO III. — *Quattro* caviette nate da 2 giorni ricevono: *due* una istillazione nasale di cc. 0.5 di siero di pecora e *due* una istillazione di cc. 0.5 di estratto alcalino di pelo di pecora.

Dopo 15 giorni vengono messe sul dorso della pecora fornitrice del siero in modo che siano obbligate a tenere la testa fra il pelo della pecora che ne è riccamente ricoperta.

Per quanto le lasciassi per oltre un'ora e benchè soffregassi di tanto in tanto il dorso della pecora nell'intento di determinare la volatilizzazione di particelle di forfora e pelo, non riuscii a notare in esse alcun minimo disturbo che potessse ritenersi di origine anafilattica.

Iniettai nella vena giugulare ad ogni cavietta 1/2 cc. di estratto alcalino di pelo della stessa pecora e non notai alcunissimo disturbo anafilattico.

Trascorse 24 ore, e sopravvivendo le caviette, iniettai ad esse del siero di sangue della stessa pecora, onde giudicare se l'iniezione di estratto di pelo, fatta nel giorno prima, avesse avuta una azione deanafilattizzante per quelle sensibilizzate col siero e se eventualmente svelasse uno stato anafilattico in quelle già sensibilizzate coll'estratto alcalino di pelo:

Le *due* sensibilizzate per il siero ebbero subito dopo questa iniezione un fortissimo *choc* mortale; quelle sensibilizzate con l'estratto di pelo non manifestarono disturbi.

Questi esperimenti mi lasciarono alquanto perplesso, perchè, *se l'asma bronchiale da emanazione di animali è realmente un fatto anafilattico per la via respiratoria, e se l'antigene è rappresentato dal pelo e dalla forfora, difficile mi riusciva comprendere come mai questo fatto anafilattico non si dovesse ripetere costantemente nelle cavie giovani, che, uniche fra gli animali, hanno nella mucosa nasale una via costantemente aperta al determinarsi del fenomeno.*

Meritevole di particolare menzione mi sembrava poi anche il fatto che mentre le caviette sensibilizzate per il siero di sangue nessun disturbo manifestarono per l'iniezione di estratto di pelo e nemmeno furono deanafilatizzate per quel siero, dimostrando così una *diversa specificità di tessuto fra pelo e siero d'uno stesso animale*, in quasi tutti i casi clinici di asma da emanazione da animali, studiati, sono stati usati invece indifferentemente come *antigene di prova*, il siero di sangue di quell'animale o l'estratto del suo pelo.

L'argomento mi sembrò degno di maggiori indagini: avendo pensato che la mancata sensibilizzazione di queste caviette si poteva anche attribuire ad una particolare costituzione del pelo e della forfora della pecora fornitrice, ed avendo notato che gli estratti di pelo alcalini o alcoolici, come comunemente sono preparati, hanno l'inconveniente di essere già di per sè dannosi, se iniettati direttamente in circolo, pensai di ripetere alcune prove con pelo-forfora di un montone acquistato da poco e di preparare l'estratto con un metodo che da tempo io uso per allestire antigeni batterici soluti e limpidi i quali mi rispondono molto bene nella prova della deviazione del complemento e della precipitazione:

Gr. 2 di pelo, rasato al montone presso la radice, in modo da comprendere anche la parte ricca di forfora, senza alcun lavaggio, vengono introdotti in una boccetta Erlenmeyr in cui si versano 30 cc. di una soluzione di idrato sodico, che in 1/2 litro di acqua contiene tanto sodio quanto in un litro di soluzione fisiologica di cloruro sodico. Si mette la boccetta in un termostato a 37° c. e si

lascia per una giornata avendo cura ogni tanto di comprimere e rimescolare la lana con una bacchetta di vetro ben pulita. Trascorse le 24 ore si spreme il liquido in altra boccetta e si versa in questa una soluzione di acido cloridrico che in 1/2 litro di acqua contiene tanto cloro quanto in un litro di soluzione fisiologica di cloruro sodico. (La quantità di questa soluzione necessaria per neutralizzare il liquido è rappresentata da una inferiore a quella della soluzione di soda, perchè una parte di questa va a combinarsi con le sostanze grasse ed organiche del pelo stesso).

Questo liquido filtrato su carta è perfettamente limpido. Per averlo sterile si filtra alla candela porosa. Con esso feci i seguenti esperimenti:

Esperimento IV. — Cinque cavie del peso di gr. 200 circa vengono istillate nel naso con cc. 0.5 di estratto di pelo. Tutte tollerano bene l'istillazione; una invece, ha prurito al naso, forte polipnea, rumori bronchiali per qualche ora. (Contrassegno questa cavia con un buco all'orecchio destro).

Il giorno dopo si ripete l'istillazione. Tutte tollerano bene l'istillazione mentre quella col buco all'orecchio è colpita nuovamente da intensa e persistente polipnea.

Dopo 20 giorni dall'ultima istillazione inietto a *due* cavie cc. 1 ed alle altre *tre* cc. 2 di estratto pelo montone: non presentano alcun fatto anafilattico.

Una di queste *tre* cavie prima della iniezione dell'estratto di pelo aveva nel sangue 11.200 globuli bianchi per mmc. Dopo 3/4 d'ora dalla iniezione di 2 cc. di estratto di pelo i globuli bianchi erano: 5.600; dopo 2 ore: 3.500; dopo 4 ore: 7.800.

Ad *altra* di queste cavie, dopo 2 ore dalla iniezione scatenante di estratto di pelo, feci un salasso in bianco dalla carotide: globuli bianchi: 3.000 circa per mmc.; ritardo della coagulazione: poco accentuato; titolazione del potere complementare del siero (in un sistema emolitico, con controllo di un siero di cavia normale): diminuito della metà.

A *due* delle altre *tre* cavie sopravvissute, dopo altri 20 giorni, inietto cc. 1 di siero montone nelle vene: non hanno alcun disturbo anafilattico.

All'ultima cavia (quella col buco all'orecchio) istillo nel naso l'estratto di pelo e presenta anche questa volta intensissima polipnea, rumori bronchiali ecc. per oltre un'ora.

Esperimento V. — *Quattro* cavie del peso medio di 250-300 gr. circa vengono iniettate nel sottocute con cc. 0.2 di estratto pelo montone. Il giorno dopo si ripete l'iniezione sottocutanea di ugual dose.

Trascorsi 20 giorni inietto nelle vene alle quattro cavie cc. 2 di estratto pelo e non hanno alcun disturbo anafilattico.

Una cavia prima dell'iniezione di estratto pelo aveva nel sangue 12.300 globuli bianchi per mmc.; dopo 3/4 d'ora dall'iniezione il numero dei globuli bianchi era sceso a 3700 per mmc.: dopo 2 ore erano 3200; dopo 4 ore erano 8400. Le piastrine diminuite molto in numero.

Un'altra di queste cavie dopo 2 ore dall'iniezione di estratto pelo fu salassata a bianco dalla carotide: i globuli bianchi presenti nel sangue erano 4000 circa per mmc. La coagulazione avvenne con un certo ritardo. Il siero

titolato nel suo potere complementare in un sistema emolitico: risultò ridotto di circa una metà.

Le altre *due* cavie sopravvissute, dopo 20 giorni, furono iniettate di cc. 1 siero montone nella vena giugulare e non ebbero alcun fatto anafilattico.

Esperimento VI. — *Quattro* cavie del peso medio di circa 300-350 gr. vengono iniettate nella vena giugulare di 1 cc. di estratto pelo montone. Dopo 20 giorni, inietto a queste stesse cc. 2 dello stesso estratto pelo nelle vene, senza che dimostrino alcun fatto anafilattico.

Una di queste cavie prima della iniezione di antigene nelle vene aveva nel sangue 10.200 globuli bianchi per mmc.; dopo 3/4 d'ora i globuli bianchi erano ridotti a 5.600; dopo 2 ore a 4.500; dopo 4 ore erano 7.200.

Ad un'altra di queste cavie feci il salasso in bianco dalla carotide dopo 2 ore, dalla iniezione di estratto di pelo nelle vene: i globuli bianchi erano 3.000 per mmc.; la coagulazione del sangue ritardò di poco; il siero titolato nel suo potere completamente si mostrò ridotto di oltre una metà.

Le *due* cavie sopravvissute dopo altri 20 giorni furono iniettate nelle vene di cc. 1 di siero di sangue di montone senza avere alcun disturbo anafilattico.

Queste esperienze confermerebbero dunque che l'estratto di pelo-forfora non ha funzione di antigene anafilattogeno, comunque si *prepari* la cavia e per quanto forte sia la *dose scatenante* iniettata nelle vene.

Degna di nota è quella cavia che, sin dalla prima stillazione nasale, reagì con intensa polipnea, senza che però mostrasse alcun fatto anafilattico generale per l'iniezione di estratto di pelo nelle vene e senza che questa *ipersensibilità locale* scomparisse dopo l'iniezione nelle vene. Si potrebbe dunque pensare ad una possibile ipersensibilità che non segue le leggi della anafilassi e per so stanza non anafilattogena.

Per chiarire quale fosse il significato dell'ipolecocitosi, ritardo di coagulazione del sangue ed abbassamento del valore complementare del siero di sangue di questi animali, feci le seguenti prove di controllo:

Una cavia normale, peso gr. 400, ha nel sangue 15.500 globuli bianchi per mmc. Riceve per la v. giugulare cc. 2 di estratto pelo. Dopo 3/4 d'ora i globuli banchi sono: 3.500. Dopo due ore i gl. bianchi sono: 2.500. Viene salassata a bianco dalla carotide. Il sangue coagula con leggero ritardo. Saggiato il potere complementare del siero questo è diminuito di oltre una metà.

Una cavia già sensibilizzata per il siero di montone ha nel sangue 10.100 glob. bianchi per mmc. Le inietto cc. 0.5 di siero pecora per cui è sensibile. Dopo 4 m' ha sussulti, rumori bronchiali, perdita di feci ed urine, paresi, sgambettìo. Prima che muoia recido il collo. Il sangue esce in piccola quantità: è nero asfittico. I globuli bianchi sono 6.500. Il valore complementare del siero fu trovato completamente assente. I polmoni pallidissimi iperestesi, senza emorragie.

Una seconda cavia anafilattica per siero montone ha nel sangue 15.000 globuli bianchi per mmc. Riceve cc. 0.05 siero montone ed ha choc caratterizzato da polipnea, rumori bronchiali, perdita di feci, d'urine. Dopo 15' riceve

cc. 0.20 siero pecora nelle vene ed ha fortissimo choc con paresi transitoria e forte dispnea.

Dopo 3/4 d'ora dalla prima iniezione è sempre dispnoica: il sangue ha 9.500 globuli bianchi.

Dopo un'ora dalla prima iniezione riceve ancora cc. 0.4 di siero nelle vene: ha prurito, sussulti, collasso, resta sdraiata su un lato. Temperatura rettale 38° C. Dopo 3/4 d'ora da questa terza iniezione si salassa in bianco l'animale: i sangue esce in piccola quantità ed è fortemente asfittico; i globuli bianchi sono 12.500 per mmc. La coagulazione avviene con ritardo notevolissimo. Saggiato il potere complementare del siero, in un sistema emolitico, risulta completamente assente. I polmoni sono fortemente rossi ed emorragici ed iperestesi.

Una cavia normale (mai trattata) ha nel sangue 14.000 globuli bianchi per mmc. Riceve nelle vene cc. 2 di siero normale di cavallo.

Dopo 3/4 d'ora i globuli bianchi sono 12.000 per mmc., dopo 2 ore sono 14.000, dopo 4 ore sono circa 15.000.

Un'ultima ricerca mi sembrò ancora possibile prima di concludere che l'estratto di pelo manca di qualità anafilattogene: Iniettai sottocute ad un coniglio, per 4 volte, di 5 in 5 giorni, 8 cc. di estratto di pelo.

Trascorsi 14 giorni dall'ultima iniezione, salassai per la vena auricolare questo coniglio.

Centrifugai il sangue e subito iniettai il siero nella quantità di 2 cc. per animale, nel peritoneo di *due* caviette *nuove* del peso di 200-220 gr. Dopo 24 ore iniettai nelle vene ad *una* di queste caviette cc. 1 ed all'*altra* cc. 2 di estratto pelo montone senza che mostrassero alcun fatto anafilattico.

Dopo altri 3 giorni iniettai nelle vene al coniglio cc. 8 dello stesso estratto senza che riuscissi ad apprezzare alcun fatto anafilattico.

Dagli esperimenti surriportati a me pare che emerga chiaramente l'incapacità del pelo e della forfora animale, a funzionare da antigeni anafilattogeni, sia che li consideriamo come particelle o detriti volatizzati nell'aria, sia nell'estratto alcalino o neutro.

L'ipoleucocitosi e la riduzione del potere complementare del siero, non esprimono alcun fatto anafilattico, giacchè una tale crisi emoclasica si riscontra anche in cavie normali trattate per la prima volta con estratto di pelo.

È da notare poi che *la leucopenia riscontrata nelle cavie iniettate in circolo di estratto di pelo è più forte di quella delle cavie in preda a grave choc anafilattico da siero, mentre la diminuzione del potere complementare è molto inferiore a quella che si riscontra nelle cavie colpite da vero choc anafilattico.*

Degno di rilievo è il caso di quella cavia dell'esperimento n. 4 che, sin dalla prima istillazione di estratto di pelo, fu colpita da forte accesso di polipnea pur senza presentare poi alcun disturbo per l'iniezione endovenosa scatenante. Questa speciale sensibilità della mucosa nasale, si mantenne immutata in seguito alle iniezioni endovenose di estratto di pelo e di siero di sangue dello stesso animale.

Per queste mie esperienze l'asma da emanazione d'animali, se realmente

è dovuta alla forfora e al pelo degli animali non può ritenersi un fatto anafilattico, perchè queste sostanze mancano assolutamente di qualità anafilattogene per gli animali di esperimento, fra i quali le cavie giovanissime sono sensibilissime ai fatti anafilattici.

A sostegno della natura anafilattica dell'asma da emanazione di animali non resta che da richiamarsi agli esperimenti di Rosenau sulla capacità anafilattizzante dell'alito condensato ed a quanto riferisce Zinsser a pag. 437 del suo libro «Infection resistance», New York, The Macmillan Company 1918; cioè al caso di un Dottore assistente dell'Università di Standford (sembra parli anche di altri casi analoghi) che era preso da accessi d'asma solo quando prendeva delle cavie vive, e non mai quando si esponeva a respirare detriti di peli forfora ecc. di cavie.

Per questi AA. insomma esisterebbe un'*anafilassi da emanazione d'animali vivi* in quanto che secondo le esperienze di Rosenau nell'alito si conterrebbero delle proteine anafilattogene. Io non mi nascondo che anche una tale veduta ha bisogno di maggiori controlli sperimentali, anche perchè, se questa fosse la interpretazione da accettarsi per poter sostenere la natura anafilattica dell'asma, male reggerebbero ad una facile critica tutti i casi clinici d'asma da emanazione di animale sin oggi accertati per mezzo delle cutireazioni con estratto di pelo.

Espletate così le prove sulle qualità anafilattogene del pelo, mi sembrò opportuno fare degli esperimenti sul polline, che potessero eventualmente servire a dare un più deciso orientamento ai risultati del Dunbar.

Anzitutto però a me sembra necessario sintetizzare i risultati ottenuti dal Dunbar, che è stato il primo ed è rimasto quasi l'unico a controllare sperimentalmente se era possibile accettare la natura anafilattica per l'asma da fieno.

Questi dimostrò sperimentalmente l'azione irritante del polline delle graminacee per gli individui sofferenti d'asma da fieno. Dimostrò che questa azione tossica del polline è dovuta alla parte proteica-albuminoidea, che si estrae dai granuli di polline triturandoli, addizionando soluzione fisiologica e precipitando con alcool. Questa sostanza Dunbar chiamava *tossina di polline*, aveva azione tossica per i sofferenti di asma da fieno, mentre gli altri la tolleravano senza danno (come accade per i granuli di polline).

Una tale proprietà fu dal Dunbar usata a scopo diagnostico, giacchè istillando nella congiuntiva e mucosa nasale di individui affetti o disposti all'asma da fieno un po' di detta *tossina*, questi erano colpiti da fatti di irritazione locale che non comparivano in individui normali. Anche poggiando un po' di *tossina di polline* sulla pelle integra di individui affetti da asma da fieno insorgeva eritema; mentre alcuna alterazione si aveva in persone normali. Iniettando nelle vene di quelli che soffrivano d'asma da fieno anche piccole dosi di questa *tossina* insorgeva un vero attacco di asma mentre alcun disturbo subentrava in individui normali.

Iniettando questa tossina di polline ad animali, quali la cavia, coniglio, capra, cavallo, si notava anzitutto una diversa tolleranza a seconda delle razze e poi anche una tolleranza diversa individuale. Quelli che la tolleravano alla

prima iniezione senza danno, non fornivano mai dei sieri con proprietà antitossiche, invece quelli *naturalmente* sensibili alle prime iniezioni della tossina di polline, dopo un trattamento vaccinante intenso e protratto, diventavano insensibili alle successive iniezioni di forti dosi di tossina di polline e fornivano un siero antitossico preventivo e curativo per le persone predisposte o sofferenti d'asma da quelle determinate specie di polline.

Pazienti di asma da fieno, istillati nella mucosa nasale o congiuntivale prima con *siero immune* e poi con *tossina* non risentivano alcuna azione irritante. Iniettando questo siero in circolo ad ammalati d'asma si attenuavano e scomparivano in essi gli accessi. Facendo *in vitro* un miscuglio di tossina di polline e del suo antisiero e istillando il miscuglio nelle mucose o anche iniettandolo nella cute di asmatici non compariva alcuna reazione locale e generale. La toxoalbumina di un dato polline era neutralizzata solo con siero immune ottenuto da animali vaccinati con quella toxoalbumina. (Come pure, pazienti d'asma per polline di graminacee, non sentono alcun disturbo per il polline delle solidaginee ed ambrosiacee). Iniettando *Roggenpolleneiweiss* a 21 cavie prima sottocutaneamente e, dopo un tempo sufficiente, nelle vene, solo 14 morirono per attacco anafilattico. Iniettando il siero di sangue di una cavia, già trattata due volte per via endovenosa con albumina di polline, nelle vene di altra cavia normale e, dopo 24 ore, iniettando a questa nelle vene la stessa albumina di polline non ebbe alcun attacco anafilattico. Iniettando il siero di sangue di pazienti d'asma da fieno in cavie normali e dopo 24 ore iniettando a queste nelle vene la stessa albumina di polline causante l'asma in quel paziente, non ebbe mai un successo anafilattico. Iniettando cc. 2 di siero di sangue di pazienti d'asma da fieno nelle vene di cavie normali queste gli morivano per distribuzione di globuli rossi (proprietà emolitica del siero di sangue dei pazienti d'asma da fieno). Mescolando siero di sangue di paziente d'asma da fieno con tossina di polline specifica ed iniettando il tutto nelle vene alle cavie, queste non avevano disturbo alcuno. L'anafilotossina *in vitro* diede al Dunbar quei risultati aspecifici, oggi ben noti, per cui si nega ad essa ogni valore nell'indagine dello stato anafilattico.

Il siero di sangue nei pazienti d'asma da fieno in periodo di tempo lontano da quello degli accessi, secondo Dunbar non ha anticorpi dimostrabili *in vitro*, però, nel periodo degli accessi, nel siero di sangue di questi pazienti si riesce a dimostrare un piccolo contenuto di precipitine ed anticorpi complementofili specifici per l'albumina di quel polline causante l'asma. Un forte contenuto di anticorpi riscontrò invece, nel siero di sangue di conigli e di cavalli sottoposti ad un lungo trattamento vaccinante per quella tossina di polline, verso cui erano naturalmente sensibili.

A questi risultati altre osservazioni aggiunge il Dunbar contro l'idea che l'asma da fieno sia un fatto anafilattico:

1° Molti individui nati in paesi (Europa) dove non esistono ambrosiacee solidaginee sono tuttavia *naturalmente sensibili* per il polline di dette piante, sicchè per essi non si può pensare ad *alcuna causa preparante*.

2° Un anafilattico che supera uno *choc* perde per un certo tempo l'iper-

sensibilità all'antigene, entra cioè in un *periodo di deanafilassi*, mentre per il malato di asma da fieno, venuto il periodo di fioritura delle graminacee, gli accessi si succedono sempre più gravi.

3° L'anafilattico non può esser curato con sieri immuni capaci di neutralizzare l'azione dell'antigene, mentre per il malato d'asma da fieno esiste la sieroterapia specifica.

Io volli ritentare qualche prova sperimentale, perchè *stante l'asserto di Dunbar: che i granuli di polline* (pur difficili a sciogliere nei comuni solventi) *a contatto del secreto lacrimale e nasale* (oltre il siero di sangue), *si sciolgono come zucchero in acqua e stante che io avevo dimostrato la speciale sensibilità della mucosa nasale delle cavie, specie se giovanissime, a preparare e determinare un fatto anafilattico; mi sembrava che un mezzo brillante e sicuro per decidere sperimentalmente se l'asma da polline è realmente un fatto anafilattico respiratorio, si poteva avere istillando del polline nella cavità nasale delle caviette.*

Mi procurai del polline di fiori di giglio e per mettermi in sicure e favorevoli condizioni d'esperimento, stabilii di istillarne nel naso delle caviette una densa sospensione in soluzione fisiologica, anzichè polverizzarla nell'aria ambiente.

Esperimento VII. — *Due* cavie madri con *due* figli ciascuna, vengono trattate per tre giorni di seguito con una istillazione nasale di densa sospensione di polline.

Dopo 20 giorni istillo nel naso una densa sospensione dello stesso polline alle *quattro* caviette senza che riuscissi ad apprezzare alcun segno anafilattico.

Dopo un'ora dall'istillazione nasale ad *una* di queste caviette inietto nella vena giugulare cc. 0.5 di sospensione di polline in soluzione fisiologica: ha immediatamente paralisi dei due treni e resta incapace ai movimenti attivi, senza presentare quei segni peculiari, nè la successione fenomenologica delle cavie colpite da *choc* anafilattico.

Ad *altra* cavietta inietto nelle vene cc. 1 di sospensione di polline e quando la sciolgo dal tavolo operatorio la trovo ugualmente paralizzata. Anche in questo caso però non riscontro la successione dei veri sintomi anafilattici.

Una cavia madre viene ugualmente iniettata nella vena giugulare di cc. 1 della stessa sospensione di granuli di polline, ma in essa non si riscontrano nè fatti anafilattici, nè fatti paretici.

Immaginando che la paralisi delle *due caviette* fosse dovuta ad embolia cerebrale per immissione in circolo dei granuli di polline, che potevano anche essere riuniti in piccoli ammassi, giacchè io facevo una sospensione in soluzione fisiologica e non filtravo, volli ripetere l'iniezione ad *una* cavietta giovane e ad *una* cavia adulta mai trattate prima con polline. Ebbi identici risultati: la cavietta fu presa da paralisi completa, mentre la cavia adulta non mostrò segni apprezzabili.

Mi sembra si possa concludere che *nelle cavie giovani i granuli di polline sono sufficienti a dare delle embolie cerebrali, mentre nelle cavie adulte le vie sono pervie al loro passaggio e non si riscontrano fatti paralitici.*

Esperimento VIII. — *Una* cavia madre e *due* caviette ricevono per 2 giorni di seguito una iniezione sottocutanea di cc. 0.20 sospensione di polline in soluzione fisiologica.

Dopo 20 giorni sono ancora visibili due noduli ai punti di iniezione. Istillo le *due* caviette con sospensione di polline nel naso e non mostrano segni ana-

filattici. Inietto alla cavia madre cc. 0.5 di sospensione di polline nelle vene, senza che abbia disturbi.

Visti questi esiti negativi col polline allo stato granulare, *volli ripetere le prove con l'estratto di polline*: esclusi senz'altro quello alcoolico perchè non l'avrei potuto usare nelle prove per la via endovenosa, allestii invece un estratto con lo stesso procedimento usato per l'estratto di pelo, e cioè tenni il polline per 24 ore nella soluzione di soda, neutralizzai con soluzione equivalente di acido cloridrico e filtrai ottenendone un liquido limpido color giallo arancio.

Esperimento IX. — A *due* cavie del peso di circa gr. 250 inietto per 2 giorni di seguito cc. 0.20 di sospensione di polline nel peritoneo.

Dopo 25 giorni inietto ad *una* di queste cc. 2 di estratto di polline nelle vene e non ha disturbi anafilattici; all'*altra* istillo nel naso cc. 1 di sospensione di polline in soluzione fisiologica ed ugualmente non ha *choc* anafilattico.

Esperimento X. — *Una* cavia madre e *due* caviette vengono istillate nel naso per tre giorni consecutivi con 1/2 cc. di estratto di polline.

Dopo 20 giorni dall'ultima istillazione, inietto alla cavia madre cc. 2 dello stesso estratto di polline nella vena giugulare e istillo le caviette nel naso abbondantemente: non riuscii ad apprezzare alcun disturbo anafilattico.

Esperimento XI. — *Una* cavia madre e *tre* caviette sono iniettate nella vena giugulare di cc. 1 di estratto di polline.

Dopo un mese ricevono nelle vene cc. 2 dello stesso estratto di polline senza che presentino alcun disturbo anafilattico.

Una lettura spassionata di questi esperimenti ci porta dunque ad affermare che *anche al polline mancano le qualità di antigene anafilattogeno* e quindi *negandosi le qualità antigeni alle sostanze più imputate come determinanti l'asma bronchiale a causa conosciuta, fortemente resta scossa la pretesa natura anafilattica di questa sindrome asmatica.*

Il fenomeno anafilattico è generale a tutte le specie animali, e fra queste le cavie, specie se giovanissime, sono sensibilissime ad esso. Nell'anafilassi da siero, uniche fra i vari animali di esperimento, le caviette hanno nella mucosa nasale una via *sempre* aperta al fenomeno anafilattico, riesce quindi incomprensibile perchè non dovrebbero ripetere un fatto anafilattico per le sostanze asmogene, se queste avessero le qualità anafilattogene.

Affermare che l'asma anafilattica si manifesta solo su particolari individui predisposti, con particolari tare ereditarie, ecc. ecc. dimostra unicamente che esso è un fenomeno del tutto particolare ed ancora più complesso ed oscuro di quello anafilattico, perchè riconosce come base essenziale ed indispensabile di questo preteso fatto anafilattico respiratorio, uno stato patologico dell'individuo, mancando o scomparendo il quale dovrebbe mancare o scomparire l'asma, anche persistendo l'azione della sostanza asmogena. Ma una tale premessa è già quanto basta per dimostrare che l'asma bronchiale non è un fatto anafilattico. Io credo non sia fuori luogo riassumere brevemente le leggi fondamentali che caratterizzano il fenomeno anafilattico, perchè si potrà così far risaltare meglio la diversità con la sindrome asmatica:

In ogni animale d'esperimento ed anche nell'uomo (normali) una qualunque sostanza proteica-albuminoidea introdotta per via parenterale, dopo un minimo di otto giorni, *prepara* uno stato di ipersensibilità anafilattica, per cui reiniettando ad essi quella stessa sostanza nelle vene, in dose tale che risulterebbe inoffensiva per un animale della stessa specie ma *nuovo*, sono colti costantemente dallo *choc* anafilattico.

Iniettando anche ripetutamente (come nelle vaccinazioni antibatteriche o antitossiche) una sostanza proteica-albuminoidea e lasciando trascorrere due o tre settimane dall'ultima iniezione, si riscontra che l'animale è sempre fortissimamente anafilattizzato (Petragnani).

Se, animali anafilattizzati per una data sostanza proteica, ricevono nelle vene (o nello spazio sottodurale, ma meno nelle altre vie) una *quantità insufficiente* di sostanza antigene, essi hanno uno *choc* anafilattico submortale. Questo si manifesta sempre a breve periodo di tempo dalla iniezione scatenante e, dopo superata la crisi, l'animale può ricevere nelle vene una o più dosi di antigene senza ripresentare l'accesso (deanafilassi). Però se si lasciano trascorrere 14 o più giorni, prima di reiniettare una nuova dose di antigene nelle vene, l'animale reagisce anafilatticamente e con maggiore gravità (Petragnani).

Se animali *nuovi* o già anafilattizzati ricevono una serie di iniezioni di antigene, *non si riesce mai a creare uno stato di antianafilassi*, comunque le iniezioni siano fatte: lasciando fra le varie iniezioni un periodo di tempo mai superiore ai sei o sette giorni non si determina nell'animale uno stato anafilattico (se le dosi di siero od altre sostanze proteiche iniettate fossero sufficientemente grandi e ripetute gli animali vengono colpiti da intossicazione proteica, contrassegnata da forti crisi emoclasiche, dimagramento, marasma (Pentimalli); se invece si lasciano trascorrere oltre due settimane senza iniettare nuova dose di antigene, si stabilisce *sempre* uno stato anafilattico che si manifesta con uno *choc* qualora dopo tale periodo si torni ad iniettare nuova dose di antigene. (Questa dose sufficiente a scatenare uno choc anafilattico mortale è in rapporto diretto alle quantità iniettate nel primo trattamento e cioè *la dose scatenante sufficiente ad uno choc mortale è rappresentata da una quantità piccola di antigene per quelle cavie preparate con iniezioni di piccole dosi e con una quantità relativamente più grande per quelle preparate con dosi alte di antigene* (Petragnani).

Animali anafilattizzati (uomo compreso) hanno nel siero del sangue, oltre ad eventuali anticorpi immunitari dimostrabili *in vitro* (precipitine-ambocettori complementofili) anche la proprietà di trasmettere in *animali nuovi* e *giovani* della stessa specie o in animali di specie diversa (la cavia) quello stesso stato di ipersensibilità anafilattica che essi posseggono; per cui, se si inietta ad un animale della stessa specie *nuovo* e *giovane*, per ogni 100 gr. del suo peso corporeo da cc. 0,5 ad 1 di siero di sangue fresco dell'animale anafilattico e, dopo 12-24 ore, gli si inietta nelle vene una certa quantità dell'antigene (specifico per quello stato anafilattico), dopo pochi minuti da questa seconda iniezione è colpito da *choc* classico (*anafilassi passiva omologa*). Interessante poi il fatto che il siero dell'animale sensibile qualunque esso sia, se viene iniettato nel peritoneo ad una cavietta di circa 200 gr. di peso, conferisce a questa un forte stato di ipersensibilità anafilattica passiva per cui se, dopo 12-24 ore, si inietta ad essa nelle vene una piccola dose di antigene, viene subito colpita da *choc* caratteristico e molto spesso mortale (*anafilassi passiva eterologa*). La cavietta così passivamente anafilattizzata manifesta uno *choc* che è quasi sempre più grave di quello che manifesterebbe l'animale fornitore del

siero sensibile se iniettato esso stesso di una quantità antigene equivalente. Dunque *l'anafilassi passiva eterologa nella cavietta ci dà un mezzo atto a svelare stati anafilattici anche non molto gravi, in animali che reagiscono anafilatticamente con sintomatologia poco manifesta* (per es. il coniglio).

Lasciando quindi per ora da parte i sintomi e disfunzioni che compaiono durante e dopo lo *choc* anafilattico, a me sembra che queste siano le leggi fondamentali che regolano e caratterizzano il fenomeno anafilattico e che ad esse dovrebbero corrispondere quelle che gli studiosi dell'asma bronchiale anafilattico hanno dimostrato in essa, invece: le sostanze imputate come asmogene, comunque introdotte nell'organismo animale non sono capaci di *preparare* alcuna speciale ipersensibilità asmogena o anafilattica. Solo particolari individui della specie umana, in preda a particolari alterazioni del ricambio sembrano predisposti a queste ipersensibilità, ma queste sostanze asmogene per essi sono invece indifferenti per il massimo numero di persone. Non si tratterebbe quindi come per l'anafilassi, di un fenomeno generale per le specie animali, ma di un fenomeno peculiare di *alcuni* individui (della specie umana) in preda a malattie del ricambio, *individui predisposti,* nei quali per altro non si riesce nemmeno a colpire il *momento preparante occasionale* ed anzi, contrariamente al carattere essenziale del fenomeno anafilattico, per alcuni si deve esclusivamente ammettere *ipersensibilità naturale* essendosi riscontrata una ipersensibilità al polline di ambrasiacee e solidaginee in Europei che mai erano stati nelle Americhe e nati da genitori vissuti sempre in Europa.

L'animale anafilattico, qualunque esso sia, superata la crisi anafilattica, attenua la sua ipersensibilità verso quell'antigene fino a vederla scomparire in qualche giorno, perchè subentra lo stato di deanafilassi, durante il quale esso si comporta verso l'antigene come un animale *nuovo* allora iniettato per la prima volta e cioè: virtualmente già anafilattizzato, ma capace di manifestare l'ipersensibilità solo se lasciato per certo tempo senza nuove introduzioni parenterali di antigene. Gli asmatici invece non hanno alcun periodo di disensibilizzazione ed in essi gli accessi si ripetono continuamente ogni volta che si trovano a respirare o ad ingerire la sostanza asmogena.

Una volta stabilitosi in un animale lo stato di ipersensibilità anafilattica, questo, pur potendo alternarsi con *brevi momenti di deanafilassi* non si riesce ad ottenere però uno stato durevole di *antianafilassi,* per quanti trattamenti specifici si facciano. *Gli autori americani* invece, pur sostenendo la natura anafilattica dell'asma bronchiale, *dicono di riuscire nell'80 % dei casi a disensibilizzare abbastanza durevolmente i sofferenti d'asma specifico iniettando ad essi ripetutamente delle dosi minime, ma progressivamente crescenti di antigene.* Si tratterebbe insomma di una vera immunizzazione che non ha riscontro nel fatto anafilattico.

Il siero di sangue di individui asmatici raramente ha la proprietà di conferire lo stato di anafilassi passiva eterologa alle caviette. Le ricerche sopra una tale proprietà dei sieri degli asmatici, a mia conoscenza, hanno dato esito positivo specialmente nei casi di asma da emanazioni di cavallo e particolarmente in quelli che avevano ipersensibilità anafilattica per il siero, tant'è vero

che la prova scatenante nelle cavietta passivamente anafilattizzate col siero del paziente fu fatta sempre con iniezione nelle vene di siero di cavallo.

Quasi sempre negative invece sono riuscite queste prove di trasporto passivo con i sieri di asmatici per altre emanazioni o per altre sostanze volatilizzabili.

La possibilità di trasportare passivamente dall'asmatico per emanazione di animali una ipersensibilità anafilattica in un animale *nuovo* (cavietta) per il siero di sangue di quell'animale asmogeno, confermerebbe poi che la causa dell'asma da emanazioni di animale si trova nelle sostanze proteiche dell'alito (Rosenau e Zinsser) e che queste sono della stessa natura del siero del sangue (1). Se invece dobbiamo ritenere l'asma da emanazione di animali come determinata da (sostanze asmogene non anafilattogene) forfora, pelo (Vidal), per interpretare giustamente quei casi in cui è stato possibile trasportare passivamente dall'individuo asmatico alle cavie nuove uno stadio di ipersensibilità anafilattica per il siero di sangue dell'animale asmogeno, dobbiamo ammettere che l'individuo asmatico fosse casualmente anche in uno stato di vera e propria sensibilizzazione anafilattica per quel siero, e che questa anafilattizzazione si fosse stabilita indipendentemente dal fatto asmatico o per via gastroenterica o per pregresso intervento sieroterapico. Con un tal modo d'intendere si comprenderebbe anche perchè in molti altri casi di asma da emanazione di animali sia riuscita invece negativa la prova del trasporto passivo della ipersensibilità anafilattica per il siero di sangue dell'animale asmogeno.

Il Frugoni ultimamente ha descritto molti casi di asma bronchiale anafilattica e fra questi uno di asma da emanazione di coniglio ed uno da vaccine. In questi casi l'A. usa indifferentemente come *antigene di prova* l'estratto di pelo dell'animale o il suo siero di sangue. L'A. avrebbe anche ottenuta positiva la prova del trasporto passivo eterologo della ipersensibilità per il siero di sangue dell'animale anafilattogeno dall'uomo asmatico alla cavia *nuova*, con un procedimento particolare.

Il Frugoni inietta prima l'antigene nel peritoneo delle cavie e dopo 24 ore il *siero sensibile* nelle vene e così facendo afferma di ottenere la morte dell'animale per anafilassi. Questa tecnica di praticare l'anafilassi passiva sarebbe di maggiore sensibilità del metodo classico e lo consiglia anche agli altri ricercatori; giacchè egli avendo seguito anche il metodo classico (prima iniezione del siero sensibile nel peritoneo e dopo alcune ore iniezione dell'antigene nelle vene) avrebbe avuto resultati negativi.

Un po' sorpreso da questa innovazione del Frugoni, che non sapevo come interpretare, perchè avevo avuto sempre ottimi risutati praticando l'anafilassi passiva secondo i concetti classici di Richet, Gay, Southard, Otto, Bes-

(1) Con una tale veduta si dovrebbe però sempre ammettere o una ipersensibilità di questi individui, o speciali circostanze che hanno favorito questo stato anafilattico, giacchè esso si riscontra solo in pochi e particolari individui che non sono poi solo, nè sempre, quelli che hanno già ricevute iniezioni terapeutiche di siero di cavallo.

redkha, ecc. ecc., iniettando cioè all'animale *nuovo* prima il *siero sensibile* e dopo l'antigene, volli fare alcune prove comparative col procedimento classico.

Esperimento di anafilassi passiva eterologa.

Salassato un coniglio, anafilattizzato per il siero di cavallo, ricavo dal sangue (dietro centrifugazione) 5 cc. di siero; di esso inietto endoperitonealmente cmc. 2 per animale a *due* cavie del peso di gr. 200 circa; mentre altre *tre* cavie dello stesso peso sono iniettate nel peritoneo con cc. 2 di siero cavallo.

Trascorse 24 ore, alle *due* cavie già iniettate endoperitonealmente di siero di coniglio anafilattico per siero di cavallo, iniettai nelle vene cc. 1 di siero normale di cavallo e morirono con acutissimo *choc* anafilattico in pochi minuti. Alle altre *tre* cavie che avevo invece trattate endoperitonealmente con siero di cavallo iniettai nelle vene ad *una* cc. 1,5 di *siero sensibile* di coniglio (ottenuto con nuovo salasso) ed alle ultime *due* cc. 2 senza che riuscissi ad apprezzare alcun disturbo anafilattico.

Esperimento di anafilassi passiva omologa.

Due grosse cavie adulte già anafilattizzate per il siero di sangue di pecora vengono salassate in modo da avere cinque cc. di siero. Di questo inietto endoperitonealmente cc. 2 per animale a *due* cavie di gr. 200 circa di peso, mentre altre *due* cavie della stessa grandezza ricevono nel peritoneo cc. 2 di siero di pecora.

Dopo 24 ore le due cavie già iniettate di *siero sensibile* ricevono nelle vene un cc. di siero pecora e muoiono con *choc* acutissimo anafilattico in pochi minuti; le *due* già iniettate nel peritoneo di siero di pecora ricevono nelle vene cc. 2 di *siero sensibile* (ottenuto con nuovo salasso ad altre *due* cavie anafilattiche per siero pecora) e non presentano disturbi di sorta.

Questi due esperimenti dunque dicono che *il trasporto passivo dello stato anafilattico da un animale anafilatizzato ad altro nuovo è possibile solo quando si inietti a questi prima il siero sensibile e poi la sostanza antigene.*

Questo resultato d'altra parte non può sorprendere perchè è conforme alla interpetrazione che si può dare al fenomeno. Con l'introduzione del *siero sensibile* all'animale *nuovo*, gli eventuali elementi anafilattizzanti di quel siero avendo affinità speciali per alcune cellule si fissano su di esse sensibilizzandole passivamente verso quella sostanza antigene. È da pensare anzi che, appunto per una tale fissazione, è necessario, come i più raccomandano (Otto), di *lasciare un periodo di tempo di alcune ore tra l'iniezione di siero sensibile e quella dell'antigene*. Solo dando tempo a questa fissazione possiamo ritenere che l'animale iniettato di siero sensibile reagisca alla iniezione di antigene, come un animale attivamente sensibilizzato.

Cosa invece si potrebbe pensare avvenga iniettando l'antigene nel peritoneo e dopo 24 ore di siero sensibile in circolo? Io non so come poter interpre-

tare la morte sopravvenuta nella cavietta riportata nell'esperimento del Frugoni, ma certo non mi sembra attribuibile ad un fatto anafilattico; si potrebbe pensare ad un'azione tossica diretta del siero di sangue degli asmatici sulle cavie anche se *nuove*, come mise in evidenza il Dunbar per il siero di sangue di affetti da asma da fieno, ma la piccola dose di siero di sangue di asmatico iniettata dal Frugoni alle sue cavie rende molto dubbia anche una tale interpetrazione.

Pure contrari alla interpetrazione dell'asma bronchiale come fatto anafilattico sono il metodo della disensibilizzazione degli asmatici con iniezioni di peptone, proposto da Auld e Novy e quello della immunizzazione autogena mediante reiniezione del sangue defibrinato dell'asmatico stesso, proposto da Kahn Emsheimer.

Risulta dunque che le leggi fondamentali che regolano il fenomeno anafilattico non trovano riscontro quasi mai in quelle della sindrome asmatica. L'idea che essi siano della stessa natura, è nata da una certa somiglianza dei sintomi d'esplosione dello *choc* anafilattico e dell'accesso d'asma e massimamente dal tipo della disfunzione respiratoria che forma parte saliente delle due sindromi; però nemmeno questa disfunzione può essere presa ad indice di raffronto, perchè essa nella stessa anafilassi sperimentale è di un tipo diverso nelle varie specie animali: ha un carattere di polipnea nel coniglio, mentre di dispnea nei bovini, cani, cavie (Richet); senza dire poi che, secondo il Piazza, si avrebbe un diverso tipo di disfunzione respiratoria nell'uomo in preda a *choc* da siero ed in quello preso dall'accesso d'asma: l'uomo colpito da *choc* anafilattico avrebbe polipnea e quando lo *choc* letale volge al termine, avrebbe ispirazioni profonde e prolungate; l'asmatico avrebbe invece dispnea respiratoria e bradipnea. Perchè mai, se l'asma è l'espressione di uno *choc* anafilattico, dovrebbe avere una disfunzione respiratoria a tipo diverso da quello dello *choc* da siero?

La depressione del circolo sanguigno è uno dei caratteri più salienti ed imponenti che si riscontra, sia anche in diversa misura, in tutti gli animali (uomo compreso) in preda a *choc* anafilattico; nei casi d'asma invece la caduta della pressione arteriosa non si riscontra (Piazza) o si riscontra molto leggera solo in qualche caso (Frugoni).

La crisi emoclasica (Widal, Abrami, Brissaud) si manifesta in molte intossicazioni e disfunzioni ed è anche un segno importante dello *choc* anafilattico in cui ha come caratteri costanti e precipui oltre alla diminuzione dell'indice di rifrazione, aumento della viscosità, diminuzione dell'alcalinità, leucopenia, ecc., la scomplementazione ed il ritardo notevolissimo della coagulabilità; mentre negli asmatici il Frugoni ha riscontrato una ipercoagulabilità del sangue.

La reazione locale al punto d'introduzione dell'antigene (*cutireazione*) costituisce un segno importante per la diagnosi della causa determinante l'asma, ma non può ritenersi un indice anafilattico, perchè spesso si riscontrano cutireazioni positive in individui nè asmatici nè comunque anafilattici (Sabatini) e perchè esprimono presenza di anticorpi immunizzanti (Francioni, Petragnani).

L'azione dei farmaci non ha un comportamento analogo nei casi d'asma ed in quelli d'anafilassi. L'adrenalina per es. è molto utile per combattere l'accesso d'asma, mentre aggrava lo *choc* anafilattico (Piazza). L'atropina giova all'asmatico, ma non ha una sicura azione protettiva per lo *choc* anafilattico. Il cloruro di calcio è utile all'accesso asmatico ed allo *choc* anafilattico, ma il meccanismo d'azione con cui il farmaco riesce di giovamento nello *choc* anafilattico (Kayser-Richet) non è uguale a quello con cui riesce di giovamento all'accesso d'asma: nel primo caso vale per la sua azione coagulante, mentre nel secondo per quella sedativa (Piazza).

Come risulta dunque, troppo numerose sono le diversità delle leggi e dei sintomi che regolano e caratterizzano il fatto anafilattico e quello asmatico, per poterli fondere in uno stesso fenomeno.

Altre ipersensibilità, come per lo iodio, arsenico, etere, ecc. sono conosciute ...mpo ed aspettano ancora di essere chiarite perchè non s'è potuto spiegarle col fenomeno anafilattico; persino lo *choc* da *anafilotossina di Friedberger* e da *gelatinanafilassi di Bordet*, nate dallo studio dell'anafilassi stessa sono considerati fuori dal vero fenomeno anafilattico.

Io ritengo che il contribuire a dimostrare erronea e troppo semplicista la teoria anafilattica dell'asma bronchiale tipo essenziale, riesca opera utile scientificamente ed anche praticamente, perchè si potranno evitare dannose deviazioni nei metodi di lotta e di cura. Se si continuasse a considerare l'asmatico come un anafilattico, ben poco di buono potremmo sperare, essendo ancora sconosciuta l'antianafilassi. Bisogna invece tener presente che l'asmatico, secondo ci dicono illustri clinici nazionali, è un ammalato del ricambio, con disfunzione endocrina nel quale solo occasionalmente si riscontra una ipersensibilità per speciali sostanze asmogene, che quasi mai sono anafilattogene. Per curare l'asmatico si dovrà, quindi, anzitutto tentare di correggere con cure igienico-mediche il suo *stato generale* su cui si mantiene lo *stato asmatico*. Questa possibilità costituisce un'altra grande e sostanziale diversità fra *lo stato anafilattico che s'impianta su qualunque organismo sia sano che malato e lo stato asmatico che si impianta solo su particolari individui predisposti per un alterato ricambio. I primi non possono risentire alcun beneficio da cure terapeutiche generali, mentre i secondi possono eventualmente guarire dello stato asmatico migliorando nelle condizioni generali e sottoponendosi a vaccinazioni specifiche che invece sono inutili o dannose per lo stato anafilattico.*

BIBLIOGRAFIA.

ABBOT. Am. Journ. otol. rhin. and laring. 1914, 33-83.
AULD. Britisch. med. Journ., maggio 1917 e luglio 1918.
BARACH. Presse Médicale, 19 febbraio 1918; New York med. Journ., 21 gennaio 1911.
BÉAL. Thèse de Paris. 1910.
BEARD. *Hay fever or Summer Katarrh*, New York, 87.
BELLONI. Gaz. Osped. e Clin., 1921, n. 21, pag. 241.
BESCHE. Berlin. Klinich. Woch., 1918, 23 settembre.
BESREDKA. *Anaphylaxie, Antianaphylaxie*. Masson et C.ie éditeurs, Paris, 1921. Ann. Pasteur, 1908.
BILLARD. Gaz. des Hôpit., 1909-1910-1914, n. 62.

BOUGTON HARRIS. Journ. of Amer. Med. Assoc., 1919, 27 dic.
BOSTOCK. Med. chir. Transaction, 828.
BUSSON. Wiener Klinisch. Woch., 1911, n. 43.
COOKE. Medic. Clinics of North Am., 1917 3 luglio 1921.
CURSCHMANN. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 1920.
DE BENEDETTI. Riforma Med., 1921, n. 13.
DUNBAR. Berliner Mediz. Woch., 193, 1905, in varî punti; Zeitschrift f. Journ. tät forsch., vol. VII, 1907; Deutsche Mediz. Woch., 1911, n. 13, pag. 578.
ELLIOTSON. Lancet 831. Transaction 828.
EMMERICH e Löw. Münch. Med. Woch., 1913.
EPHRAIM. Deutsch. Med. Woch., 1812, 1453.
FERRANNINI. Riforma Med., 1918, pag. 211.
FINCK. Deutsch. Med. Woch., 1901; Das Heuf und. and Formen des nerv. Schnupfens. Jena, 1902.
FRIEDBERGER. Deutsche Med. Woch., 1911, n. 11.
FROST. Med. Rev., 1915, 88, 483.
FRUGONI. Relaz. XXVI Congresso Med. int., Roma, 1920; Accademia Medico-Fisica Fiorentina, 1921 e 1922; Il Policlinico, Sez. Medica, 1922.
GAY and SOUTHARD. Journ. Med. Res., vol. 16, 1907.
GOTTLIEB. New York Med. Journ., 1917, 106, 313; Journ. of Amer. Med. Assoc., 1920, 3 aprile e 18 sett.
GOUGET. Presse méd., 1912.
GRANT. The Practitioner, 1913, 90, 914.
HEINEMANN. Münch. Med. Woch., 1908.
HELMOLTZ. Wirchow's Arch., Bd. 46; Zeitschr. f. Imm., 1909.
KAHN e EMSCHEIMER. Arch. of int. Med., 16 ottobre 1916.
KAYSER. Therap. Monatsch. Berlin, 1912.
MELTZER. Journ. Americ. Med. Assoc., 1910, 55, 1021.
MIGNON. Folia serologica, 1911.
NOVY. Journ. Inf. deseases, maggio-giugno 1897.
OTTO. Münch. med. Woch., n. 34, 1907.
PAGNIEZ. Presse Médicale, 1920, n. 7.
PENTIMALLI. Studi sulla intossicazione proteica. Haematol., vol. II.
PETRAGNANI. Accad. Med.-Fis. Fior., 1921 (Sperimentale, 1921); Il Policlinico, Sez. Medica, 1922; Relaz. XXVIII Congresso Med. interna in Firenze.
PHILIPPART. Arch. méd. belges, XXVII, 1911.
PIAZZA. Annali di Clinica Med., VII, f. I-III, 1916.
RACHEMANN. The Arch of int. Med., 1918, 4, 517; 15 ottobre.
RAMIREZ. Journ. of Amer. Med. Assoc., vol. 73, 27 settembre 1919.
RICHET. *Anaphylaxie*. Deuxieme édit. Alcan, Paris.
ROSENAU. Journ. Med. Res., vol. 25, settembre 1911.
SABATINI. Il Policlinico, Sez. Pratica, 1919; Il Policlinico, Sez. Pratica, 1919.
SCHLOSS. Am. Journ. Dis. Child, 1912, 14, 341.
SEWALL e POWELL. Journ. of exper. med., t. XXIV, giugno 1916.
SHÖBEL. Münch. med. Woch., 1912, n. 28.
TEDESCHI. *Sopra il così detto asma saturnino*. La Riforma Medica, 1911, n. 48, p. 1117.
WALCKER. Boston Med. a surg. Journ., 1918, 179, 288; Journ. Am. Med. Assoc., 1917, 5, 363; The Arch. of int. Med., 4 ottobre 1908, 2 febbraio 1919; Med. Clin. of Norths Amer., 1918, 1, n. 4.
WIDAL. Presse Médicale, 1914.
WIDAL-ABRAMI-BRISSAUD-JOLTRAIN. Bull. Soc. Méd. des Hôp., 13 febbraio 1914.
WIDAL-ABRAMI-BRISSAUD. Presse Médicale, 1920, n. 19.
WIDAL-LARMOYEZ-JOLTRAIN. Presse Médicale, 11 luglio 1914.
WIDAL. Ac. des Sciences 19 e 20 luglio 1920, in Presse Médicale, n. 54, pag. 540 e n. 57, pag. 563.
WIDMER. Ther. der Geg., 1911.
ZINSSER. *Infection and Resistance*. The MacMilan Comp., 1918, New York

III.

Pressione pleurica e Collasso polmonare nel Pneumotorace artificiale

per il prof. GIOACCHINO BRECCIA
docente di Patologia Speciale Medica Dimostrativa nella R. Univ. di Genova.

Nei miei precedenti studi analitici e nel mio libro sintetico sul pneumotorace artificiale (1) ho sostenuto sempre quale concetto fondamentale, d'accordo col Forlanini, che è necessario per la cura immobilizzare il polmone. Ciò in pratica avviene più raramente che non si pensi, cosicchè in cambio di ottenere un « collasso assoluto » e un « pneumotorace completo » si ha spesso un « collasso sufficiente » e un « pneumotorace sufficiente », vale a dire capaci di dare mitigazione della sindrome morbosa al pari del collasso assoluto, anche nel caso che questo non si possa ottenere, o prima ancora che sia definitivamente raggiunto. Il principio di regolazione della cura, secondo le mie osservazioni, può enunciarsi così: *impiegare la minima pressione pleurica sufficiente a conservare il collasso polmonare ottimo.* « Esiste infatti per ogni soggetto un punto critico (M. Ascoli) od ottimo (G. B. Morelli) di compressione polmonare, che corrisponde ad uno stato di collasso più o meno completo, vale a dire assoluto o sufficiente, e ad una pressione pleurica, anche manifestamente negativa e al di sopra e al disotto di questo punto critico od ottimo cessa l'azione favorevole del pneumotorace e possono anche insorgere fatti di palese intolleranza ». Con queste parole recentemente (2) confermavo il mio concetto in fatto di regolazione clinica del pneumotorace terapeutico.

Ora mi accade di vedere nella pratica molti casi di pneumotorace terapeutico, in cui i curanti cercano in ogni modo di arrivare a stabilire una pressione pleurica positiva, malgrado spesso il provvidenziale riassorbimento del gas, tendente costantemente ad abbassare tale pressione. Ho visto ancora che quando non si abbia il coraggio di passare a tale scopo ad introduzioni voluminose di gas, si segue il sistema di insistere sui rifornimenti frequenti tutt'altro che giustificati.

Questo punto di tecnica va dunque chiarito in modo preciso, perchè ha un'importanza notevole nella buona regolazione del pneumotorace. Questa, per altro, per quanto bene spiegata nei due miei libri, desidero che sia corroborata da nuovi contributi e largamente conosciuta, perchè io ho molto sostenuto nel mio ultimo libro che il pneumotorace terapeutico dovrebbe essere accessibile ad ogni medico esercitato al pari della toracentesi e della lavanda gastrica. Ciò posto, lo studio attuale è fatto per dimostrare che è possibile avere un collasso sufficiente e assoluto, e una scomparsa dei segni fisici di

(1) G. BRECCIA. *Il pneumotorace artificiale nella tubercolosi polmonare.* Rosemberg & Sellier, Torino, 1914.

(2) G. BRECCIA. *La cura delle malattie tubercolari del polmone.* Unione Tip.-Ed. Torinese, 1921, pag. 421.

ogni funzione polmonare, pur conservando una pressione pleurica anche largamente negativa.

È noto che il polmone, con l'apertura del torace (corrispondente a pressione zero), si ritrae nella doccia costovertebrale, se aderenze pleuriche non impediscano il suo spostamento, o se la sua rigidità patologica non si opponga alla conveniente riduzione del volume. Chiunque ha provato nel cadavere la resistenza delle aderenze pleuriche, sa come spesso è impossibile liberare il polmone dal cavo pleurico senza lacerare, anzichè le sinechie, il parenchima stesso del viscere. Sinechie bene organizzate non si rompono per aumento di pressione pleurica misurabile a qualche decina di centimetri d'acqua. La pleurolisi, come ho altra volta dimostrato, non è un processo meccanico, ma un processo istolitico.

Noi possiamo bensì, aumentando la pressione pleurica, determinare modificazioni della forma e della posizione del polmone adeso in compressione, produrre un ostacolo sensibile nella circolazione venosa dell'ilo ed agevolare i processi essudativi della pleura (pleurite in pneumotorace) (1); potremo ancora cagionare spostamenti mediastinici, ectopie cardiache e depressioni diaframmatiche, con o senza conseguenze apprezzabili; ma non potremo pensare di rompere « per forza » un'aderenza.

Ciò è provato fra i moltissimi dai due casi seguenti:

Due soggetti in cura, Ai. An. e Bo. An., nei quali da molti mesi impiego pressioni di +20 +30 cm. d'acqua senza ottenere il collasso completo e la scomparsa dei fatti umidi e del reperto radiologico di caverna. Io continuo la cura nel primo caso, perchè il collasso incompleto si è dimostrato assai utile. Si trattava di una donna che si presentò alla visita in istato di estrema prostrazione con minaccia di deliquio. Presentava notevole denutrizione, febbre, astenia, periodi di diarrea e dispepsia, ed ora (dal 3 maggio 1920 è in cura) è notevolmente migliorata e accudisce alle faccende domestiche con discreta facilità.
Nell'altro continuo i rifornimenti, perchè nei riguardi della febbre, delle condizioni trofiche e del benessere generale, la forma si direbbe divenuta stazionaria (è in cura dal 2 ottobre 1920).

Ambedue possono concedersi il lusso di un pneumotorace non certo d'azione patogenetica od etiologica, ma tutto al più funzionale o sintomatica, perchè non hanno delle cure altro aggravio, che prestarvisi con costanza. Le aderenze in ambedue insorsero in seguito a una pleurite pneumotoracica, il cui versamento stentò a scomparire. Anzi nella donna ricompare in modesta misura tutte le volte, che mi spingo a pressioni notevolmente alte (sopra i 30 cm. d'acqua).

Se io potessi in una breve nota esporre il monotono estratto delle storie cliniche di varie decine di casi più dimostrativi al proposito, vorrei mostrare, come io non soglio raggiungere mai ordinariamente pressioni superiori a zero, eppure ottengo in breve scomparsa dei segni fisici di attività polmonare e segni di compressione polmonare efficace o completa. Aggiungerò come notizia di

---

(1) G. Breccia. *Contributo allo studio delle pleuriti essudative nel pneumotorace terapeutico della tubercolosi polmonare.* Rivista crit. di Clin. Med., n. 16, 17 e 18, anno 1919.

metodica che di tutti i miei malati *non pratico io gli accertamenti radiologici, ma li faccio praticare da competenti radiologici, completamente estranei, e mi faccio fare da essi per tutti lo schema radiologico e la radiografia quando meriti conservarla.*

Vediamo ora alcuni documenti. Anzitutto scelgo 5 casi in compressione e con versamento pleurico tenuti a regime di pressione negativa.

1. Br. Ma., d'anni 22, agiata, nubile. — Per *polmonite cavitaria lobo superiore destro,* pneumotorace completo, assenza di reperti di funzione polmonare, pleurite in pneumotorace, dal 13° rifornimento nel 3° mese di cura. La pressione è stata sempre negativa come — 7, — 8, — 10. Natura del versamento puruloide.

2. Cas. Te., di 26 anni, sarta, nubile. — Pneumotorace per *polmonite cavitaria lobo superiore sinistro.* Compressione a silenzio respiratorio e a scomparsa radiologica della caverna, fissazione del polmone con trazione «ilo longitudinale», pleurite precoce transitoria e riassorbimento del versamento rarefacendo le introduzioni. Tanto la compressione a silenzio che la formazione del versamento hanno sempre coinciso con pressione negativa —6, —3 in media.

3. Can. Ro., d'anni 25, casalinga, nubile. — Pneumotorace per *polmonite cavitaria lobo superiore sinistro,* completo funzionalmente e radiologicamente, con pleurite pneumotoracica e versamento sieroso invadente a compressione massima raggiunta. Tutti i rifornimenti hanno dato pressione pleurica negativa — 5, — 6 in media.

4. Ca. A., d'anni 16, casalinga, nubile. — Pneumotorace per *polmonite cavitaria lobo superiore sinistro.* Compressione completa, formazione di versamento sieroso invadente a compressione massima raggiunta. Anche in questo caso la pressione è stata mantenuta sempre negativa fino alla fine dell'introduzione per l'invadenza del liquido.

5. Ma. El., d'anni 28, casalinga, maritata. — Pneumotorace per *polmonite cavitaria lobo superiore destro.* Compressione completa, versamento sieroso modico. Pressione pleurica costantemente negativa.

Ma oltre i casi in cui si ebbe il collasso funzionale e radiologico, nonchè lo sviluppo di una pleurite in pneumotorace, sia in periodo di tensione polmonare, sia a compressione massima raggiunta, hanno particolare interesse le osservazioni, in cui si sono controllate le varie tappe della pleurolisi e della retrazione polmonare, mediante la ricerca radiologica durante una costante e manifesta negatività della pressione pleurica.

Eccone alcuni tipi:

6. La. Se., d'anni 40, operaio, celibe. — Pneumotorace per *polmonite cavitaria lobo inferiore sinistro* con aderenze. Introduzione iniziale difficile, escursione monometrica scarsa. I rifornimenti successivi si rendono agevoli. Intervallo dei primi due rifornimenti ogni 4 giorni, poi ogni 7. Al 5° rifornimento viene a rifornirsi ambulatoriamente. Dopo il 2° mese l'intervallo del rifornimento è ogni 10 giorni, dopo il 4° ogni 12-13 giorni. La caverna stenta a collabirsi ed è ancor visibile radiologicamente malgrado il silenzio respiratorio dopo 3 mesi di cura. La febbre preesistente cade però subito dopo il secondo rifornimento, la tosse si attenua e scompare al 4° mese. Le aderenze non sono mai completamente scisse tantochè il lobo inferiore è fissato alla pleura costale, mentre il superiore, il malato, è perfettamente «chiuso». La pressione pleurica è stata sempre negativa e la figura espone esattamente la morfologia del pneumotorace (fig. 1).

Il caso che segue insegna come si possa avere la compressione del polmone sulle aderenze distese, mantenendo tuttavia una pressione pleurica negativa.

7. Ta. Ly. Pe., d'anni 19, casalinga, nubile. — Pneumotorace per *polmonite cavitaria lobo superiore sinistro* e addensamento sclero-caseoso lobo inferiore **stesso lato**. Si prevede un'introduzione difficile. Infatti si hanno **oscillazioni**

Fig. 1.

manometriche a scatti e dopo 250 cc. di aria non si hanno più **oscillazioni** manometriche. Si sente a volte il polmone scorrere come corpo solido, **davanti alla**

Fig. 2.

punta dell'ago (infisso al 6° spazio sull'ascellare media). Dopo due rifornimenti (intervallo 2 e 4 giorni) si ha una discreta bolla gassosa. Al 3° rifornimento si passa all'intervallo di 8 giorni e a volumi come 500 e due volte anche 600 cc. (riassorbimento rapido del gas). Al 4° rifornimento viene a rifornirsi ambulatoriamente: dopo tre mesi introduce 350 e 500 cc. ogni 10-12 giorni. Il risultato immediato della cura è ottimo. Polmone a riposo funzionale, graduale scomparsa della tosse e della temperatura subfebbrile (raramente 38°) fin dai primi rifornimenti. In tutti i rifornimenti (è in cura dal 27 giugno 1921) non ha mai oltrepassato le pressioni negative — 3, — 6. La figura 2 dimostra la fissazione del polmone compresso in posizione longitudinale o apicobasale, collabimento della manifesta caverna prima visibile. Il soggetto fa qualche ora di treno per venire a rifornirsi e sta come quando era sano.

Altro esempio manifesto di compressione del polmone malgrado aderenze con una pressione ampiamente negativa — 6 — 3, — 5 — 6, è il seguente:

Fig. 3.

8. Gr. Vi., d'anni 19, casalinga, nubile. — Pneumotorace per *broncopolmonite a focolai confluenti del lobo superiore destro.* La prima introduzione dell'aria e i rifornimenti non presentano nulla di notevole. Primi 3-4 rifornimenti, intervallo 3-4 giorni, poi ogni 8 giorni è con cc. 500 d'aria in media, successivamente stessa quantità raramente 600 cc. ogni 10-15 ed alfine 20-25 giorni. È in cura dal 12 agosto 1920. Mai si è avuta pressione positiva, come si è detto, e le condizioni locali del polmone sono quali le dimostra la figura. Cotesto polmone compresso assumendo la forma di vela triangolare, come appare dalla figura 3, dà in questi ultimi tempi rumori di crepitazione pleurica udibili lungo la colonna vertebrale e sulla paravertebrale dell'altro lato. Esso probabilmente è soggetto per la caratteristica sua posizione a stiramenti passivi nella respirazione. Le condizioni dinamiche del polmone e del pneumotorace sono buone tuttavia.

Ma il momento più difficile per frenare lo zelo del pneumotoracista dall'impiegare cariche notevoli di gas e di portare la pressione al grado positivo. è sui primi rifornimenti. La facilità d'introduzione, che invita ad immettere l'aria, che sembra entrare da sola, e l'impazienza di aver ragione subito delle aderenze che sembrino resistere, sono le molle che spingono a largheggiare.

I tre casi che seguono indicano, come, anche malgrado le aderenze, le pressioni negative possono determinare il locale *silentium*, che si desidera nei primi e più importanti periodi della cura.

9. Lu. Ro., d'anni 31, casalinga, nubile. — Pneumotorace per *polmonite cavitaria lobo superiore destro* d'antica data (ammalata da tre anni) con sclerosi pleurica ed aderenze. In cura dal 14 maggio 1921. Al quinto rifornimento si passa all'intervallo settimanale; da quel tempo mancano fatti acustici di attività polmonare. Alle prime introduzioni il polmone indurito e imbrigliato si portava sotto la punta dell'ago. Attualmente la compressione si può dire stabile. Viene a rifornirsi ogni 15 giorni. La pressione è stata ed è negativa in media — 5, — 6.

Fig. 4.

10. Bo. Gi., elettricista, ammogliato. — Pneumotorace per *polmonite cavitaria lobo superiore destro*. Forti aderenze, tossiemia, oligoemia, dimagrimento. In cura dal 1° dicembre 1921. Introduzione agevole, dolenzie nella regione interscapolare destra da aderenze in tensione. Al terzo rifornimento il polmone è fisso ad aderenze parietali nella doccia vertebrale dove respira tuttavia malgrado la grande riduzione di volume, la febbre e la tosse scompaiono completamente. Mai sono raggiunte le pressioni positive, pressioni vicine a zero sono mal tollerate, il volume del pn. è ampissimo.

11. Ro. An., d'anni 23, casalinga, nubile. — Pneumotorace per *polmonite cavitaria al lobo superiore destro* in discrete condizioni di difesa, subfebbrilità e talvolta febbrilità. Introduzione agevole, pressione negativa sempre; al terzo rifornimento assenza di funzione polmonare, apiressia, scompare la tosse e migliorano già le condizioni generali (fig. 4).

Ma dove la compressione polmonare raggiunge il più alto grado con una pressione pleurica pure notevolmente negativa è nel caso seguente:

12. Pa. in Be. Ly., d'anni 24, agiata, maritata. — Pneumotorace per *polmonite cavitaria lobo superiore sinistro* con aderenze basali, per le quali le prime tre introduzioni presentarono una certa difficoltà. Le oscillazioni manometriche erano pigre e si sentiva coll'ago il polmone ravvicinato alla parete toracica nella regione ascellare in basso, e scorrente sotto la punta dell'ago stesso. In cura dal 20 giugno 1920, con introduzioni di 300-500 cmc. d'aria prima ogni sette giorni, poi ogni 10, e dall'ottobre 1921 ogni 15 giorni. Mai la pressione è stata superiore a zero, spesso ha raggiunto i — 3, — 5 ed alcune volte, quando il soggetto fa intenso movimento attivo, si iniziano i rifornimenti con — 10, — 12 e, con 300, 350 cc. d'aria si scende a pressione come — 2, — 4 ovvero — 3, — 5. Per quanto i risultati sulla tosse, sulla temperatura (subfebbrile) fossero immediatamente sensibili e progressivamente sempre migliori, e l'arresto funzionale del polmone apparisse entro il primo mese di cura già manifesto, pure radiologicamente rimasero visibili sempre aderenze che fissano l'apice e la base del polmone.

La figura 5 dimostra cotesta fissazione, quale appariva nel maggio 1921, e dimostra la completezza del collasso e l'ampiezza del cavo pneumotoracico. La

Fig. 5.

figura del gennaio 1922 (fig. 6) dimostra la vera forma di « torace vuoto ». Solo una bandelletta uniforme di polmone presso la colonna vertebrale è visibile nel radiogramma.

Ciò dimostra due cose di massima importanza, e cioè come si possa raggiungere non solo l'abolizione della funzione del polmone, in quanto fisicamente percepibile, ma ottenere perfino la figura di « torace vuoto » impiegando presssioni notevolmente negative, malgrado le aderenze, e come le aderenze, perchè siano vinte bisogna siano trattate, non tanto con le alte pressioni, quanto piuttosto con le basse ma sufficienti conservate per lungo tempo (confr. le due radiografie), e spesso, dirò secondo le mie esperienze, per lunghissimo tempo.

Merita speciale menzione il caso seguente di « riapertura » di un pneumotorace artificiale sospeso da oltre cinque mesi.

13. Fi. In., d'anni 34, tubercolotico di guerra, celibe. — Per *polmonite cavitaria lobo superiore destro con notevoli aderenze*, aveva ricevuto un pneumotorace che era riuscito in tre mesi abbastanza voluminoso, con fissazione apicobasale e compressione per lo meno sufficiente. Miglioramento di fenomeni polmonari e delle condizioni generali. Cambiando stabilimento di cura gli fu fatto sospendere il pneumotorace a causa della persistenza della fissazione apicobasale. Ma essendo peggiorato desidera di tentare di nuovo la « riapertura » del suo pneumotorace. Prima introduzione con scarsa oscillazione manometrica. Al quarto rifornimento (17° giorno di cura) si rifornisce ambulatoriamente e all'esame radiologico si presenta una figura pneumotoracica identica a quella raggiunta dopo vari rifornimenti 5 mesi or sono. La pressione impiegata è stata negativa — 5, — 3. La riapertura del pneumotorace dopo 5 mesi avvenuta così rapidamente è realmente degna di considerazione.

Si possono adunque ottenere i più brillanti successi impiegando le pressioni negative, o per essere più precisi, evitando che la pressione pleurica salga a valori positivi. Eppure spessissimo si vedono scritte in cure pneumotoraciche a decorso normale pressioni pleuriche nettamente e anche *fortemente* positive. Certo in moltissimi casi le pressioni positive sono tollerate, anche se la compressione polmonare fosse sufficiente a pressione minore. Seguendo la pregiudiziale che si debba arrivare a pressione positiva può avvenire che si giunga a questa senza accorgersi che la compressione polmonare esisteva già molto prima.

I due casi che seguono appartengono a questa categoria:

14. Ke. B. Ma., d'anni 25, agiato, celibe. — Presenta un antico pneumo-

torace (persistente da 3 anni) per *polmonite cavitaria sinistra (coesistendo polmonite fibro-caseosa e probabilmente cavitaria lobo superiore e medio dell'altro lato), versamento sieroso modico nella pleura in cura.* Veniva rifornito ogni 15 giorni, raggiungendo pressioni positive relativamente miti + 4, + 5. Ho ridotto la pressione, non facendole oltrepassare lo zero e si è veduto che con lo stesso intervallo di giorni si sono potuti continuare i rifornimenti per oltre un anno mantenendo la pressione utile, ottenuta, malgrado tenaci aderenze, come si è potuto riscontrare ai raggi. L'infermo può fare vita attiva e da uomo sano, si espone al sole (!) in estate alla spiaggia del mare, ma dopo un'esposizione piuttosto lunga ai raggi solari pilotando una imbarcazione fu preso d'un subito da grave astenia cardiaca; polso innumerabile, stato di ambascia, tachipnea notevole, oscuramento della coscienza, con tendenza al sopore, « rumore di tempesta » su tutto l'ambito respirante. Dato per morto, ma curato con cardiocinetici ed ossigeno si rimette alle condizioni abituali. La cura pneumotoracica diminuita la pressione durò dal maggio 1920 all'agosto 1921; la figura 7 mostra le condizioni singolari dei due polmoni.

15. Sta. E., d'anni 22, figlio di un collega polacco, ha un pneumotorace spontaneo a sinistra che è stato continuato artificialmente da un anno, per quanto associato a versamento pleurico alquanto torbido, raggiungente l'angolo della scapola. Si riforniva ogni 15 giorni presentando precedentemente pressioni positive molto sensibili + 7, + 5.

Fig. 7.

Il soggetto ha mantenuto la sua compressione portando la pressione pleurica attorno a zero con lo stesso intervallo nei rifornimenti. Manifestamente il polmone era ben compresso prima che si arrivasse a pressioni così alte.

Dai pochi tipici casi riferiti fra i molti che potrei riferire mi sembra dimostrata la possibilità di raggiungere la compressione utile ed ottima del polmone senza salire a pressioni pleuriche positive.

Qual significato ora va dato a codesta negatività della pressione pleurica?

Per ben valutare il problema bisogna richiamarsi a qualche dato di fatto di constatazione diretta. Nelle toracotomie per empiemi, a meno che la demolizione non sia insolitamente vasta, il cavo pleurico in pausa respiratoria si trova a pressione atmosferica, cioè a pressione zero, e il polmone è retratto nella doccia costovertebrale o in corrispondenza di punti determinati per effetto di aderenze. La respirazione, massimamente se profonda, provoca inva-

rabilmente in questo caso ancora a ferita aperta un certo grado di *aspirazione* ed *espirazione toracica* rilevabile dalla corrente d'aria, che si forma a livello della breccia. Tali mutamenti di pressione si fanno di gran lunga più sensibili applicando sull'apertura un tampone umido, che impedisca l'uscita e l'entrata dell'aria. Le variazioni di pressione pleurica sono allora ben rilevabili ai movimenti di valvola, che si possono osservare nel tampone, se sia poco spesso e applicato a piatto sull'orificio della breccia.

Questo fatto, che assume la dignità di esperimento biopsico nell'uomo e si ripete nel più gran numero di toracotomie con polmone retraibile (o collassibile) eseguite per qualsiasi ragione, dimostra che a *pressione zero il polmone può essere retratto liberamente o nel sito in cui è fissato per aderenze, e che il pneumotorace a pressione zero può, sotto gli atti respiratorî, mostrare oscillazioni di pressione di segno negativo.*

Un altro fatto che ha valore di biopsia nell'uomo è il seguente. È noto, ed ho avuto occasione di dimostrarlo in altra memoria (1), che si possono per la puntura accidentale del polmone durante l'introduzione di gas nella pleura ottenere tre effetti: *a*) l'ago si occlude, perchè cade in tessuto polmonare impervio, così che non si ha oscillazione manometrica affatto o di scarsa estensione (cm. 1-1,5); *b*) l'ago capita in uno spazio contenente sangue, e comprimendo («schiacciando») il tubo di gomma, a cui è inserito l'ago, si sente un tipico rumore idroaereo (rumore di sibilo e di succhiamento, ecc.) e l'introduzione d'aria può, raggiunta una certa misura, essere pericolosa; *c*) l'ago riesce a venire direttamente o indirettamente in relazione con il sistema aeriero del polmone e l'aria può essere indefinitamente introdotta, perchè esce attraverso alla trachea (l. c. e mio volume sul pneumotorace artificiale Rosemberg e Sellier, Torino, 1914, pag. 347), come ho dimostrato nel cadavere e nel vivo.

In questo ultimo caso si può constatare un'oscillazione manometrica di segno negativo anche notevole (Saugman, Breccia) e ci si accorge che l'ago è in relazione con un sistema aperto e comunicante con l'esterno, solo perchè in pausa respiratoria il manometro si livella a zero (Saugman, Breccia). Anche questo altro fenomeno dimostra come si possa avere pressione evidentemente negativa pel cambiamento dell'ampiezza della gabbia toracica, dovuta alla respirazione, anche quando l'ago si trovi in un luogo di pressione zero, perchè comunicante con l'aria esterna.

Ma nella interpretazione delle cifre della pressione pleurica bisogna riferirsi sempre alla legge universale ed elementare dell'espansione dei gas, che va col nome di «legge dei volumi»; essa dice: La pressione in una massa di gas è inversamente proporzionale al volume che occupa. Ora la stessa identica quantità di aria immessa in pleura acquista un diverso volume a seconda della distensibilità delle pareti dell'emitorace corrispondente e a seconda della espansibilità toracica sotto gli atti respiratorî. Questa espansibilità o aumen-

(1) G. Breccia. *Puntura del polmone e dispersione dell'azoto nel pneumotorace artificiale.* Rivista critica di Clin. Med., nn. 4 e 5, anno 1916.

tabilità respiratoria del cavo pleurico a parità di dimensioni dello scheletro varia in relazione alla capacità di escursione delle coste (angolo di rotazione e di elevazione possibile delle coste nel singolo caso, potenza della contrazione dei muscoli respiratorî), in relazione alla distensibilità del mediastino e sopra tutto in relazione alla capacità di contrazione del diaframma, anche ammettendo che il polmone retraendosi e comprimendosi ceda uno spazio sempre fisso e costante, il che non è in realtà.

Per vedere in qual misura queste contrazioni assai modeste del diaframma possano in pratica influire sulla pressione pleurica, consiglio di ripetere un modestissimo esperimento scolastico. Una bottiglia da uno o due litri, privata del suo fondo, viene chiusa in basso a tenuta d'aria da una lamina di gomma elastica, mentre nell'orificio un tappo di gomma a due fori porta un raccordo di vetro, che comunica per un tubo di gomma con un manometro d'acqua (analogo a quello dell'apparecchio da pneumotorace) e un robinetto che può essere messo in rapporto con un piccolo insufflatore. È assai facile constatare come, dopo avere insufflate le piccole quantità d'aria sufficienti a portare il manometro a + 10 + 15 + 20 cc. di acqua, basta abbassare sufficientemente (traendolo in basso fra le dita) il diaframma di gomma per trasformare in negativa una pressione anche in tal grado positiva.

L'esperimento insegna, come, supponendo mobile anche una sola delle pareti di un recipiente, le variazioni di pressione dell'aria in esso contenuta indicano, più che altro, l'entità dello spostamento della parete medesima.

Dal fin qui esposto risulta chiaramente, come ciò, che importa vigilare e valutare, sia anzitutto il volume raggiunto, dal pneumotorace terapeutico e la funzione polmonare che residua, data la riduzione del volume polmonare. Non occorre spingere a valori positivi la pressione pleurica, a meno che si voglia tentare di ridurre con i mezzi disponibili a minimo volume il polmone in cura, presupposto sempre che le aderenze pleuriche o la rigidità polmonare si mostrino per un aumento terapeutico di pressione facilmente dominabili. Non importa insistere tuttavia sulla entità trascurabile delle pressioni pleuriche anche altissime (che in linea assoluta si misurano sempre con qualche decina di centimetri d'acqua), in rapporto alla resistenza delle sinechie e delle fibrocaseosi polmonari sulla cui indeformabilità e tenacia si può facilmente giudicare per poco che si abbia pratica di necroscopie. Nessuna pressione pleurica anche altissima può, ripeto, per forza modificare un tessuto polmonare che per tali ragioni non ceda, mentre le pressioni pleuriche di qualsiasi grado modificano sempre le condizioni circolatorie endotoraciche e spesso in modo rilevante e dannoso.

Per tali ragioni, a conclusione di questo studio, io propongo di non raggiungere in linea ordinaria pressioni positive le quali, più che altro, starebbero ad indicare la diminuita capacità del diaframma a modificare il volume della cavità pleurica. Mantenendosi a pressioni pleuriche non elevate e rendendo più frequenti i rifornimenti, nel caso che l'assorbimento pleurico sia intenso, si è nel limite del possibile salvaguardati dalla intolleranza di ogni specie (circolatoria, respiratoria, o in generale nei riguardi del sistema vegetativo dell'infermo).

Ma bisogna accertarsi sempre che la soppressione della funzione polmonare e la maggiore possibile diminuzione di volume polmonare sia raggiunta (esame fisico e radiologico).

Non posso accordarmi con gli autori che ritengono essere la pressione di per sè indice di assorbimento dell'aria nel pneumotorace. Anche usando, come io soglio, sempre lo stesso calibro di aghi, del tubo di gomma ed infine (nei diversi apparecchi che uso) del manometro, la pressione non può darci alcuna misura di per sè delle condizioni dinamiche del pneumotorace. Manca infatti un dato essenziale per la valutazione della capacità del cavo pneumotoracico ed è la fissità ed inestensibilità delle pareti, le quali, se si mostrano influenzate dalla pressione pleurica cedendole eventualmente (e spesso in modo mal determinabile), su questa agiscono a loro volta modificando per cause che spesso ci sfuggono la loro tensione. Ora, fra le pareti del cavo pneumotoracico, oltre le coste, il mediastino con gli organi in esso contenuti e il diaframma con indirettamente i vasceri sottodiaframmatici nei loro stati di tensione e di posizione, elementi tutti che costituiscono la faccia periferica del cavo pleurico, deve altresì comprendersi anche il polmone esso stesso, che forma la faccia interna o centrale dello spazio pneumotoracico.

Quest'ultima faccia o parete aumenta o diminuisce a sua volta per svariatissime ragioni; distensione o interruzione di aderenze, congestione del polmone stesso ed aumento (per processi sclerosanti) o diminuzione (per processi istolitici o di riassorbimento) della stessa deformabilità del tessuto polmonare.

Si esige adunque, più che qualsiasi preordinato schema di regolazione meccanica della cura, una vera e propria regolazione clinica come ho sempre sostenuto da anni nei miei diversi lavori. Si comprende di leggeri però che questa regolazione, al paragone di quelle schematiche, sia tutt'altro che facile.

Genova, 5 febbraio 1922

Diritti di proprietà riservata. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel* POLICLINICO *o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

Roma, 1923 - Tip. Cartiere Centrali. L. Pozzi, ed. *resp.*

561

Anno XXX Roma, 1° Marzo 1923 Vol. XXX-M (fasc. 3)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
DIRETTA DAL
Prof. VITTORIO ASCOLI
Direttore della R. Clinica Medica di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o le conclusioni *scritte dall'autore*.

LAVORI ORIGINALI

I.

Clinica delle malattie nervose e mentali della R. Università di Roma.
Direttore: Prof. G. Mingazzini

La reazione del mastice sul liquor

per il dott. Domenico Pisani, assistente.

Le reazioni colloidali del liquido cefalo-rachidiano hanno suscitato in questi ultimi anni un fervore di ricerche di alto interesse scientifico. Tre sopratutto, fra le diverse proposte, si sono diffuse: la reazione dell'oro colloidale di Lange (1); la reazione della gomma-mastice di Emanuel (2) e la reazione del benzoino colloidale di Guillain, Laroche e Lechelle (3). Reazioni tutte soggette ad innumerevoli cause di errori e che hanno dato motivo ad un'alterna vicenda di speranze e di delusioni, rimanendo limitate però nella chiusa cerchia dei laboratori. Recentemente nella Clinica neuropatologica di Amburgo

(1) Lange. *Uber die Ausflockung von Goldsol durch Liquor cerebro-spinalis*. Berl. Klin. Woch., 1912, n. 19.

(2) Emanuel. *Eine neue Reaction zur untersuchung des Liquor cerebro-spinalis*. Berl. Klin. Woch., 1915, n. 30.

(3) Guillain, Laroche e Lechelle. *La reaction de précipitation du benjoin colloidal, etc.* Bulletins et Mémoires de la Soc. Méd. des hôpitaux de Paris, maggio 1920.

diretta dal prof. Nonne il dott. Goebel (1) ha con modificazioni notevoli semplificato la tecnica della reazione della gomma-mastice, sì da renderla capace di una maggiore diffusione nella pratica medica. Sotto la direzione del Prof. Mingazzini, che nell'autunno del 1921, aveva avuto occasione di apprendere direttamente dalla Clinica del Prof. Nonne questo nuovo metodo, ho applicato la reazione della gomma-mastice nell'esame metodico di oltre 350 liquidi cefalo rachidiani, prelevati da individui affetti da malattie mentali e da processi morbosi a carico delle meningi e del nevrasse. Credo utile pubblicare i risultati ottenuti sia per portare un primo contributo di esperienze su questo nuovo metodo perfezionato della reazione di Emanuel, sia per vagliare, alla rigida stregua dei fatti, quale utilità si possa trarre, nel quesito diagnostico, da questa reazione colloidale. Premetto, per comodità degli studiosi, poichè sull'argomento non c'è alcun lavoro italiano, una rapida sintesi degli altri metodi usati precedentemente per eseguire la reazione.

G. Emanuel, basandosi sulle ricerche eseguite fin dal 1904 da Neisser e Friedmann sulle proprietà delle sostanze colloidali, utilizzò per primo la sospensione colloidale del mastice, spinto dal bisogno di sostituire la reazione dell'oro, quanto mai delicata per la tecnica.

Il metodo originale di Emanuel è il seguente:

Preparazione del reattivo.

a) si prepara una soluzione al 10 % di mastice in alcool assoluto e si filtra. Questa soluzione (soluzione madre) si conserva inalterata;

b) ogni qualvolta c'è da fare la reazione si prepara una « soluzione di uso » mescolando 1 cmc. della soluzione madre a 9 cmc. di alcool assoluto. Si aggiungono poi a questa sopensione mediante una pipetta, lentamente e senza pressione, 40 cmc. di acqua bidistillata.

Pratica della reazione. — Sono necessarie 5 provette. Nella provetta I si mescola 1,5 cmc. di una soluzione di NaCl all'1,25 % a 0,5 cmc. di liquido cefalo-rachidiano; nelle provette II, III e IV si versa 1 cmc. della stessa soluzione di NaCl. Dopo aver agitato la provetta I si prende 1 cmc. del suo contenuto e si passa nella provetta II, indi, dopo aver agitato, sempre in modo uniforme, si prende 1 cmc. del suo contenuto e si passa nella provetta III ed infine 1 cmc. della provetta III si passa nella provetta IV. Dopo aver agitato si prende 1 cmc. della provetta IV e si elimina. Proceduto a queste diverse diluizioni del liquor (0,25; 0,125; 0,062; 0,031) si aggiunge nelle quattro provette 1 cmc. della sospensione di mastice. Si prepara una provetta V di controllo contenente 1 cmc. della soluzione di NaCl ed 1 cmc. della soluzione di mastice.

Risultati della reazione. — I risultati sono letti dopo 12 ore. Il liquido cefalo-rachidiano normale non dà alcun precipitato nelle quattro provette; precipita solo la sospensione di mastice nella provetta V di controllo. Coi liquidi patologici si osservano invece diversi gradi di precipitazione. Emanuel ha con-

(1) Goebel D. *Ueber neue Erfahrungen mit einer ergänzten und wieder vereinfachten Mastixreaction.* Münch. Mediz. Woch., n. 30, 28 juli 1921.

siderato reazione debole quando vi è precipitato nella provetta IV (reazione di primo grado), reazione media quando vi è precipitato nella III e IV (reazione di secondo grado); reazione forte quando vi è precipitato nella provetta II, III e IV (reazione di terzo grado) ed infine reazione fortissima quando il mastice precipita in tutte le provette (reazione di quarto grado).

Le critiche alla nuova reazione non tardarono. La maggior parte degli sperimentatori fecero rilevare che sospensioni di eguale contenuto di gomma mastice presentavano diversa sensibilità egli elettroliti, dando risultati erronei riguardo all'intensità della reazione. Ciò era causato sopratutto dalle modalità usate nella preparazione della sospensione di uso. Quanto più rapidamente è preparata tanto più si hanno sospensioni di mastice meno torbide e meno stabili. Jacobstahl e Kafka (1) per eliminare queste cause di errore hanno apportato modificazioni importanti al metodo originale. Secondo questi AA. si saggia, ad ogni reazione, con esperienze preliminari, la sensibilità della sospensione di uso di mastice, diluendo 1 cmc. della sospensione con 1 cmc. di soluzioni diverse di NaCl (al 0,5 %; al 0,6 %; al 0,7 %; al 0,8 %; al 0,9 %; all'1 %; all'1,25 % fino al 2 %). Si scuotono uniformemente le provette e si osservano diversi gradi di intorbidamento e diversi gradi di precipitazione. Per fare la reazione si utilizzano due soluzioni di NaCl: l'ultima concentrazione nella quale non si è verificato alcun intorbidamento (a) e la prima, in cui la sospensione di mastice è precipitata (b).

Dopo queste esperienze preliminari si diluisce il liquido cefalo-rachidiano, come per la reazione dell'oro colloidale: le diluizioni vanno dal 1/4 ad 1/8000. La reazione eseguita con le stesse modalità tecniche del metodo originale si fa con due serie di 12 provette (soluzione di NaCl (a) e soluzione di NaCl (b)). Per controllo restano le provette delle esperienze preliminari. Dopo 24 ore si leggono i risultati, che possono esser segnati su di uno schema dello stesso tipo di quello che si adopera per la reazione di Lange, notando cioè sulle ascisse le diluizioni crescenti del liquor e sulle ordinate le modificazioni della sospensione di mastice.

Jacobstahl e Kafka considerano cinque gradi di intorbidamento ($T_{,0}$ $T_{,1}$ $T_{,2}$ $T_{,3}$ $T_{,4}$) e tre gradi di precipitazione (+, + +, + + +). Con queste modificazioni questi AA. ottennero delle curve caratteristiche. Le affezioni luetiche del sitema nervoso sono caratterizzate dal fatto che la massima flocculazione si ha al principio della serie di diluizioni. Questa curva si riconosce perchè esistono due maximum di flocculazione, separati fra loro da una fase negativa. Quanto più grave è l'affezione luetica tanto più estesi sono i maximum di flocculazione. Esaminerò più tardi il valore delle altre curve caratteristiche, trovate dai detti AA. che, con questo loro metodo sono riusciti ad ottenere risultati molto più differenziati di quelli che si ottenevano col metodo di Emanuel.

Successivamente Eskuchen (2) ha consigliato di eseguire la reazione, usando come concentrazione salina la prima di quelle che dà precipitazione. Inoltre

---

(1) JACOBSTAHL und V. KAFKA. *Ueber untersuchung des Liquor cerebro-spinalis mit Mastixlosungen*. Neurologisches Centralblatt, 1916, pag. 318.

(2) ESKUCHEN. *Die Klinische Branchboskeitder Kolloidreaktionen des liquor cerebro-spinalis*. Neurologisches Centralblatt, 16 giugno 1918.

l'A. utilizza, come del resto aveva fatto Emanuel, due sospensioni di mastice di diversa sensibilità.

Un'altra modificazione alla tecnica originale è stata introdotta da Cutting (1) il quale ha aggiunto a 99 cmc. della soluzione salina 1 cmc. di una soluzione di carbonato di potassio. Egli ha osservato che con l'aggiunta di questa piccola quantità di carbonato di potassio nella provetta V (controllo) non vi è più precipitazione della sospensione di mastice, mentre nelle altre provette, come nella reazione originale di Emanuel, vi è sempre assenza di precipitato coi liquidi cefalo-rachidiani patologici. Il detto A. ha dedotto che la precipitazione nei liquidi normali è impedita dall'alcalinità normale del liquido cerebro-spinale e che la precipitazione della sospensione di mastice che si ha coi liquidi patologici, non è dovuta all'assenza di una sostanza proteggente ma alla presenza di una sostanza nuova.

Con l'ultima modificazione, introdotta dal Dr. Goebel questi esegue la reazione con sei provette ed una provetta controllo, cominciando le diluizioni del liquor con una concentrazione maggiore, cioè con 1/2: le diluizioni si estendono quindi da 1/2 ad 1/64. Sopprime tutte le prove preliminari per saggiare la sensibilità della sospensione di mastice ed usa una concentrazione di NaCl e di altri sali al 0,8 %, una soluzione quindi isotonica al liquor. Le modalità tecniche rimangono sempre le stesse. Con l'eliminazione delle prove preliminari e la riduzione del numero delle provette la reazione di Emanuel acquista un valore pratico straordinario, potendosi eseguire rapidamente ed anche in modestissimi laboratori.

Sintetizzo brevemente i risultati ottenuti dai principali ricercatori. Emanuel ha trovato una reazione di 4° grado in 11 casi di paralisi progressiva, in due casi di sifilide cerebro-spinale ed in un caso di sifilide spinale; di 2° grado in un caso di apoplessia; di 1° grado in un caso di nevrosi traumatica, in uno di demenza precoce ed in uno di emorragia cerebrale.

Ben altri risultati hanno ottenuto Jacobstahl e Kafka, i quali hanno osservato diverse curve, che hanno cercato di utilizzare per la diagnosi differenziale fra le varie malattie dell'asse cerebro-spinale. Questi ricercatori hanno osservato principalmente che la paralisi progressiva e la tabe presentano una fortissima flocculazione (+ + +) con scarse diluizioni, mentre invece le meningiti tubercolari o purulente presentano curve il cui massimo di flocculazione (+ + o + + +) si aveva verso la diluzione all'1/125 o all'1/250. I liquidi cefalorachidiani della demenza precoce, delle neurosi funzionali, degli arteriosclerotici mostrarono in generale curve negative, mentre invece dettero curva luetica i liquidi delle sclerosi a piastre e dei tumori cerebrali e medullari. Eskuchen ha ottenuto gli stessi risultati ed ha descritto per le meningiti sia purulente che tubercolari una curva che dalla diluizione ad 1/4 si estende, raggiungendovi il maximum di flocculazione, fino alla diluizione all'1/256. Kafka anche nelle meningiti ha ottenuto curve con un maximum di flocculazione tra le diluizioni 1/32; 1/64. La curva data dai liquidi cefalo-rachidiani delle malattie luetiche era, come si è accennato, caratterizzata da due fasi di flocculazione (la prima tra le diluizioni 1/4 1/32, la seconda con maximum ad 1/8000) sepa-

(1) Cutting. *A new mastic test for the spinal fluid.* The Journ. of the Amer. Med. Assoc., 16 giugno 1917.

rate fra loro da una fase negativa, che si estendeva fra la diluizione 1/128 1/500.

Per la diagnosi differenziale fra la lues florida e le forme metaluetiche Kafka dava importanza al comportamento della prima fase positiva, dove cioè egli nelle forme di paralisi progressiva e di tabe aveva trovato una speciale incavatura « échancrure syphilitique » dovuta alla minore flocculazione nelle diluizioni 1/4 1/8. Eskuchen, avendo invece osservato che questo comportamento della prima fase positiva era incostante (e quindi di nessun speciale valore), dette maggior importanza all'estensione maggiore o minore della fase negativa, nel senso che quanto più la reazione era forte, tanto più il primo maximum di flocculazione si estendeva, spostandosi verso destra e riducendo la fase negativa.

Numerosi altri ricercatori hanno successivamente applicato la reazione del mastice. I risultati sono stati quanto mai varii. Mentre alcuni AA. hanno trovato curve, in ispecial modo di intorbidamento, in innumerevoli malattie; altri invece, avendo trovato la reazione positiva perfino nel 36 % (Schönfeld) di liquidi cefalo-rachidiani appartenenti ad individui non affetti da alcuna lesione del nevrasse, hanno negato alcun valore pratico alla reazione di Emanuel. Non mi indugio sui risultati di questi osservatori, perchè si riferiscono alla reazione eseguita col metodo originale o col metodo modificato da Kafka, da Jacobstahl o da Eskuchen.

Quanto alla nuova modificazione del Goebel non esiste, per quanto io sappia, che una sua prima comunicazione, nella quale egli accenna al nuovo metodo e, senza portare alcun contributo statistico, tratta delle varie curve che si ottengono con la reazione del mastice e ne tenta una nuova interpretazione. Il nuovo metodo è basato principalmente sull'uso di una soluzione di cloruro di sodio isotonica al liquor e nello spostamento delle diluizioni del liquor da ¼ ad ½. La soluzione isotonica toglie la necessità di eseguire le prove preliminari per la titolazione del cloruro di sodio e fa mancare l'azione isolata del sale sulla sospensione di mastice, di modo che l'A. ha potuto sopprimere la 2ª parte discendente della curva (metodo Kafka-Jacobstahl) ed utilizzare per la reazione solo sei provette. L'aver cominciato le diluizioni del liquor ad un ½ invece che ad ¼ ha determinato la formazione di curve caratteristiche e decisive, dice l'A., per la diagnosi differenziale delle varie malattie luetiche del sistema nervoso. Infatti nella paralisi progressiva si ottiene, secondo lui, la precipitazione massima nella prima provetta; nella tabe si ha la precipitazione massima nella seconda provetta; mentre nella prima si ha solo intorbidamento o, a volte, nei casi gravi di tabe, lieve flocculazione; nelle lues cerebri invece si osserva, secondo Goebel, la flocculazione massima nella terza provetta; nella tabo-paralisi si ha flocculazione lieve nella prima provetta e forte flocculazione nella seconda.

L'importanza di questo comportamento, dovuto allo spostamento verso sinistra delle diluizioni è dimostrato dalle curve che si ottengono, rappresentando, col metodo solito, sulle ascisse le diluizioni del liquor e sulle ordinate le modificazioni della sospensione del mastice.

L'A. sostiene sperimentalmente come il tipo di curva non dipenda dalla quantità, come altri AA. sostengono, ma invece dalla qualità delle albumine del liquor patologico. Se si modifica il contenuto di albumina di un liquor

appartenente ad un malato affetto da paralisi progressiva o di lues cerebri, allungandolo con un liquor normale anche della metà e più, si ottiene una curva più o meno forte, nel senso che soluzioni più deboli danno più lievi gradi di flocculazione, ma sempre dello stesso tipo, cioè si ha sempre la massima flocculazione rispettivamente nella prima soluzione, ad ½, per la paralisi progressiva, e nella terza, ed $^1/_8$, per la lues cerebri.

Queste esperienze furono anche confermate dal comportamento del liquor patologico. Il Goebel porta le grafiche di tre curve ottenute dall'esame di tre liquor prelevati da individui affetti da tabe dorsale: la prima curva è data dalla flocculazione nella diluizione ad ¼, la seconda nelle diluizioni ad ¼ e ad 1/8, la terza nelle diluizioni ad 1/4, ad 1/8 e fino ad 1/64. Così pure da

I ½ II ¼ III ⅛ IV 1/16 V 1/32 VI 1/64
1 2 3 4 5 6
D C B A

FIG. 1

A curva di paralisi progr.
B curva di tabo paralisi.
C curva di lues cerebri.
D curva di tabe.

tre altre grafiche di curve di lues cerebri risulta che nella prima si ha una flocculazione nella diluizione ad 1/8, nella seconda nelle diluizioni ad 1/8 e ad 1/16, nella terza nelle diluizioni ad 1/8, ad 1/16 e ad 1/32. Risulta dall'esame di queste grafiche che esistono forme quantitativamente differenti dello stesso tipo di curve, cioè, in questo caso, del tipo tabe e del tipo lues cerebri. Quest'ultimo tipo di curva è di passaggio alle forme in cui si ha il maximum di flocculazione nelle diluizioni maggiori e che si avvicinano alle curve che si ottengono col siero di sangue puro (flocculazione nelle diluizioni all'1/256 ed anche in diluizioni maggiori). L'A. ha allungato con liquido cefalo-rachidiano normale il siero di sangue, ripetendo le esperienze che aveva fatto col liquor dei paralitici, ed ha ottenuto delle curve sempre dello stesso tipo, che però avevano l'optimum di flocculazione a diverse diluizioni (ad 1/128, ad 1/16). In

quattro casi di compressione del midollo spinale il Goebel ha ottenuto quattro curve, che avevano il maximum di flocculazione a diluizioni diverse, ma che però avevano lo stesso tipo di curva, simile a quello ottenuto col siero di sangue puro. Da queste esperienze e da questi risultati si può dedurre che oltre al fattore qualitativo (tipo di curva) è necessario, nell'interpretare le curve ottenute con la reazione del mastice, tener presente il fattore quantitativo, importante anch'esso, poichè in rapporto diretto con le alterazioni più o meno gravi prodotte nell'asse cerebro-spinale dei vari processi morbosi.

Il Goebel emette inoltre un'ipotesi nuova circa la genesi di queste curve che si ottengono con la reazione del mastice. Partendo sempre dal concetto che la proprietà caratteristica di una curva è data dal massimo della flocculazione ad una data concentrazione, osserva come esistano due soli tipi fondamentali di curve: il tipo della paralisi progressiva ed il tipo del siero di sangue puro. Dalla combinazione di questi due tipi fondamentali di curve si possono far derivare gli altri. Il Goebel ha osservato come la fase I del metodo di Nonne-Apelt e la reazione di Weichbrodt stiano in rapporti caratteristici con le curve fondamentali della reazione del mastice: quanto più è positiva in un liquor la reazione di Weichbrodt in rapporto alla fase I del metodo di Nonne-Apelt, tanto più la curva della reazione del mastice è del tipo della paralisi progressiva; viceversa, quanto più prevale la fase I di fronte alla reazione di Weichbrodt tanto più la curva della reazione del mastice si avvicina alla curva tipica del siero di sangue puro. Il Goebel ha trovato la reazione di Weichbrodt positiva in essudati pleurici, che gli hanno dato, con la reazione del mastice, le curve più pure e più spiccate di paralisi. Il siero di sangue reagisce quasi negativamente alla Weichbrodt; mentre è fortemente positivo alla fase I; del pari nelle meningiti spesso la Weichbrodt è negativa mentre la fase I è positiva. Nei liquidi cefalo rachidiani da compressione del midollo una fase I positiva è dovuta agli elementi del sangue fuoriusciti dai vasi, resi permeabili dalla stasi, mentre invece una Weichbrodt positiva ci indica un'alterazione del tessuto nervoso.

Secondo questa ipotesi del Goebel si hanno nei liquidi cefalo-rachidiani patologici due qualità di albumine, con proprietà chimiche diverse: le une dovute alle alterazioni dei vasi e delle meningi, le altre dipendenti dal disfacimento del tessuto nervoso. Quindi se le albumine di origine vasomeningeale reagiscono con una fase I fortemente positiva e le albumine dovute alla distruzione del tessuto nervoso reagiscono con una Weichbrodt positiva, si può, ammessi i rapporti diretti tra queste reazioni e le curve fondamentali della reazione del mastice, indurre, dal comportamento di questa reazione, se predomini un'alterazione del sistema vasale e meningeale o se invece predomina una distruzione della sostanza stessa del cervello o del midollo spinale. Le curve della paralisi progressiva, della tabo-paralisi, della tabe, della sclerosi a piastre, molto simili fra loro, mostrano un'alterazione della sostanza cerebrale e midollare, mentre le curve della lues cerebri sono ben spiegate con una partecipazione del sistema vasale e delle meningi, specie le curve più ripide, che furono osservate dal Goebel, nelle forme più acute di lues cerebri.

Prima di esporre i miei risultati, mi sembra necessario di accennare, sinteticamente almeno alle principali teorie (senza entrare nel folto del complesso problema) emesse dai diversi studiosi per spiegare le reazioni colloidali.

Esse sono purtroppo quanto mai varie. Si è parlato di processi immunitarî (Zalozieschy), di anticorpi luetici specifici (Spaet), di processi fermentativî indotti dall'azione di enzimi speciali (Neufeld) e così via. Queste reazioni sono scaturite dall'applicazione del principio di Zigmondy, secondo il quale le sostanze albuminoidee proteggono una sospensione colloidale dalla flocculazione, provocata dall'aggiunta di elettroliti. Lange, usando questo metodo di indagine nell'esame del liquido cefalo-rachidiano, osservò che i liquidi patologici avevano uno scarso potere protettivo e davano luogo a precipitazioni a diverse diluizioni. Studi ulteriori hanno però dimostrato che queste reazioni potevano verificarsi anche senza l'uso del cloruro di sodio e che la causa prima della flocculazione era da ricercarsi nelle sostanze albuminoidee del liquido cefalo-rachidiano patologico.

Successivamente Kafka ha trovato che le globuline del liquor sono chimicamente diverse secondo le diverse forme morbose ed ha sostenuto che a ciò si deve il modo di produzione delle differenti curve di flocculazione. Altri ricercatori hanno invece rilevato che la flocculazione si può verificare anche in assenza di globuline. Infine secondo le ultime teorie la flocculazione è un fenomeno elettrico e tutto dipende dalle leggi fisiche che regolano le reazioni fra due sistemi colloidali.

Si può, dopo queste brevi note introduttive, procedere all'analisi dei risultati, separando, per comodità di trattazione, quelli ottenuti dai liquidi cefalo-rachidiani delle malattie non luetiche da quelli appartenenti ad affezioni luetiche del sistema nervoso. È necessario però intendersi prima su di un punto fondamentale. Tutti i ricercatori trovarono che uno dei più gravi inconvenienti della reazione del mastice è dovuto alla diversa sensibilità delle varie sospensioni di resina. Per evitare gli errori di interpretazione che ne derivavano. Kafka e Jacobsthal consigliarono la titolazione preliminare del cloruro di sodio, mentre Eskuchen eseguì la reazione con due diverse sospensioni di mastice. Col nuovo metodo di Goebel l'inconveniente permane e può esser causa di innumerevoli errori. Per quanto si cerchi di fare la sospensione di resina d'uso sempre con le stesse modalità tecniche ed impiegando lo stesso tempo (in media 60'') si hanno spesso delle sospensioni varie per densità, che vanno da quelle trasparenti e lievemente lattiginose a quelle opache e fortemente torbide. Nei miei primi risultati avevo osservato spesso che ottenevo curve di intorbidamento (frequente l'intorbidamento nelle diluizioni ad 1/2 e ad 1/4) e reazioni subpositive (debole flocculazione in fondo alla provetta e intorbidamento della soluzione soprastante) anche con liquidi cefalo-rachidiani normali. Ho iniziato una serie di esperimenti sui liquidi cefalo-rachidiani normali adoperando sospensioni di resina di varia densità (10 sospensioni in tutto) ed ho potuto constatare che mentre le sospensioni di resina molto trasparenti e lievemente lattiginose davano reazioni negative, le sospensioni di mastice fortemente torbide e sopratutto quelle opache e densissime davano diversi gradi di intorbidamento e spesso reazioni subpositive. In queste esperienze coi liquidi cefalo-rachidiani normali non ho mai avuto reazioni nettamente positive (nelle reazioni positive la resina flocculа completamente nel fondo della provetta e la soluzione soprastante diviene limpida ed incolore). Nell'eseguire le successive esperienze con liquidi cefalo-rachidiani, appartenenti ad individui affetti da lesioni del nevrasse, ho sempre eliminato le sospensioni di mastice

TABELLA A. Malattie del sistema nervoso non luetiche a reazione del mastice negativa.

Numero dei casi	DIAGNOSI CLINICA	R. Wassermann (nel sangue)	R. del mastice	Osservazioni
1	Nevrastenia in luetico	R. W. +++	negativa	—
2	Istero-nevrastenia	—	»	—
3	Hysteria major	—	»	—
	Malattia dei tics	—	»	—
1	Nevrosi cardiaca (in clorotica)	—	»	—
1	Chorea minor	—	»	—
2	Paralisi del m. retto esterno (da rachianestesia stovainica).	—	»	—
5	Cefalea permanens	—	»	—
8	Emicrania	—	»	—
2	Neuritis ischiadica	—	»	—
1	Polineurite + isteria	—	»	—
1	Polineurite + intossicazione morfinica	—	»	—
2	Neuro-retinitis albuminurica	—	»	—
2	Atrofia dei nervi ottici (da causa ignota)	—	»	—
9	Encefalite letargica (cronica)	3 casi con R. W. +++	»	—
16	Tumori cerebrali	—	»	—
13	Hydrocephalus	—	»	—
2	Malattia di Friedreich	—	»	—
8	Arteriosclerosi cerebrale	1 con R. W. +++	»	—
61	Meningites serosa	2 casi con R. W. +++	»	—
1	Gliosis medullae	—	»	—
2	Mastoiditis (con lieve risentimento meningeale)	—	»	—
1	Meningo-tifo (atrofia consec. dei nervi ottici).	—	»	—
18	Epilessia volgare	2 casi con R. W. +++	»	—
9	Demenza epilettica	—	»	—
6	Demenza precoce	—	»	—
8	Frenastenia	2 casi con R. W. +++	»	—
1	Paralisis bulbare acuta (in alcoolista)	—	»	—
3	Alcoolismo acuto	—	»	—
10	Pseudo-paralisi alcoolica	2 casi con R. W. +++	»	1 caso confermato dall'autopsia.
1	Psicosi ipocondriaca	—	»	—
2	Malattia di Alzheimer	—	»	—
10	Demenza senile	—	»	—
1	Demenza encefalo-malacica	—	»	—

fortemente dense ed ho sempre ripetuta la reazione ogni qualvolta avevo curve di intorbidamento o reazioni subpositive. Ho potuto in questo modo constatare che quasi tutte le curve di intorbidamento sono dovute all'eccessiva sensibilità di date sospensioni della gomma mastice ed è quindi opportuno in pratica non tener alcun conto dei gradi di intorbidamento.

Il voler moltiplicare le cosidette curve tipiche (si parla di una curva di interbidamento nella lues latente!) è un apportare il discredito a queste reazioni, che, opportunamente usate, sono di prezioso ausilio al quesito diagnostico.

TABELLA *B*. Malattie del sistema nervoso non luetiche con reazione del mastice positiva.

Numero progressivo	Numero dei casi	DIAGNOSI CLINICA	R. Wassermann (nel sangue)	R. DEL MASTICE (diluzioni ove si è avuto il massimo di flocculazione)	Osservazioni
1	1	Sclerosi a piastre . . .	—	1/2	—
2	1	Sclerosi a piastre . . .	—	reaz. subpositiva: 1/2	—
3	1	Meningite da compressione (da spondilite tubercolare).	R. W + + +	reaz. subpositiva: 1/32 - 1/64	—
4	1	Meningite purulenta cerebri.	—	1/16 - 1/32 - 1/64	controllata all'autopsia
5	3	Meningite tubercolare cerebrale.	—	1/16 - 1/32	—
6	2	Meningite tubercolare cerebrale.	-	1/8	—
7	1	Meningite tubercolare cerebrale.	—	1/4 - 1/8	—
8	1	Ascesso subdurale . . .	—	1/16	controllato all'autopsia.
9	2	Tubercoloma cerebelli dexteri.	1 caso con R. W. + + + nel sangue.	1/4 in un caso - 1/8 nell' altro caso	controllati all'autopsia.
10	1	Tubercoloma della fossa cranica media.	R. W + + +	1/8	controllato all'autopsia
11	1	Tumor cerebelli dexteri	R. W + + +	reaz. subpositiva: 1/8	controllato all'autopsia.
12	1	Tumor cerebelli sin. .	—	1/8	controllato all'autopsia.
13	1	Tumor angoli ponto-cerebelli sin.	—	1/16	controllato all'autopsia.
14	1	Tumor lobi temporalis dexteri.	—	1/8 - 1/16	controllato all'autopsia
15	1	Tumor lobi temporalis sinistri.	—	1/8 - 1/16	controllato all'autopsia.
16	1	Tumor sellae . .	—	1/8	—
17	1	Tumor sellae	—	1/8	—
18	1	Tumor lobi pariet. sin.	—	1/8	controllato all'autopsia
19	1	Tumor cerebri	—	1/16 - 1/32	—
20	1	Tumor cerebri	—	1/16	—
21	1	Tumor cerebri	—	1/16 - 1/32 - 1/64	—
22	1	Tumor cerebri	—	1/32 - 1/64	—
23	1	Tumor cerebri	—	1/8 - 1/16	—
24	1	Tumor cerebri	—	1/32 - 1/64	—

Nella tabella A riporto tutte le malattie non luetiche del sistema nervoso, con reazione negativa del mastice.

Nella tabella B riporto le malattie non luetiche del sistema nervoso a reazione del mastice positiva.

Quest'ultime sono riportate caso per caso per poterne analizzare i risultati.

Dall'esame delle tabelle A e B risulta come su 242 liquor, prelevati da individui affetti da malattie organiche e funzionali non luetiche del sistema nervoso centrale e periferico e da malattie mentali, non dipendenti da sifilide, ho ottenuto la reazione del mastice negativa in 214 casi e positiva o subpositiva in 28 casi.

Il liquor appartenente alla maggior parte dei 214 casi, con reazione negativa del mastice era normale; esisteva ipertensione nei 61 liquor prelevati da individui affetti da meningite sierosa, nei 16 liquor appartenenti a tumori cerebrali, ai vari casi di hydrocephalus acuto e cronico, ai 3 casi di cefalea permanens; ho riscontrato lieve pleiocitosi in 6 liquor di idrocefalo cronico, in 3 liquor di tumori cerebrali; infine ho constatato lieve iperalbuminosi (0,40-0,50 per cento), in due casi di arteriosclerosi cerebrale con lesioni a focolaio, in 8 casi di idrocefalo cronico, e in 10 casi di alcoolismo paralitiforme.

Nei 28 liquor a reazione positiva del mastice (Tabella B) erano intense tutte le reazioni meningeali (ipertensione, linfocitosi oltre il normale, iperalbuminosi forte (dall'1 al 3 ‰) globulina), tranne nei due casi di sclerosi a piastre (forme iniziali), ove era solo presente una lieve iperalbuminosi.

Se riproduciamo in curve i risultati ottenuti, si osserva che si sono ottenute due curve dal tipo paralisi progresssiva (1-2) in due casi di sclerosi a piastre; due curve tipo tabe in un caso di tubercoloma del cervelletto sinistro (9) ed in un caso di meningite tubercolare (7); 12 curve dal tipo lues cerebri in 2 casi di meningite tubercolare (6), in un caso di tubercoloma della fossa cranica media (10), in 8 casi di tumori cerebrali (11-12-14-15-16-17-18-23); in un caso di tubercoloma cerebelli (9). Si sono ottenute curve con massimo di flocculazione nelle tre ultime diluizioni in 12 casi: in un caso di meningite da compressione (3) con reazione subpositiva nelle diluizioni 1/32-1/64; in un caso di meningite purulenta cerebri (4) con massimo di flocculazione nelle diluizioni 1/16, 1/32, 1/64; in 3 casi di meningite tubercolare (5) con massimo di flocculazione nelle diluizioni 1/16, 1/32; in un caso di ascesso subdurale (8) con massimo di flocculazione nella diluizione 1/16; in 6 casi di tumori cerebrali (13-19-20-21-22-24) con curve di diverse intensità ma con massimo di flocculazione in una o in più delle tre ultime diluizioni.

Dal rapido esame di questi nostri risultati possiamo rilevare come nelle malattie non luetiche del sistema nervoso la reazione del mastice è positiva solo in alcuni liquidi cefalo-rachidiani patologici; e propriamente nei liquor della sclerosi a piastre, di varie forme di meningite, di tubercolomi, di ascessi cerebrali e di tumori cerebrali che però hanno intese le altre reazioni meningeali.

Questi risultati, così diversi da quelli ottenuti dai precedenti sperimentatori, li dobbiamo attribuire all'avere sempre usato sospensioni di mastice poco sensibili e al non avere tenuto in alcun conto i lievi gradi di intorbidamento.

Dall'esame di questi risultati possiamo affermare che la reazione del mastice ha valore pratico nella diagnosi differenziale fra un'arteriosclerosi cerebrale a focolaio ed un'arterite sifilitica.

Infatti in 8 casi di arteriosclerosi cerebrale, uno con R. W. + + + nel sangue, la reazione del mastice è stata negativa.

È pericoloso invece affidarsi a questa reazione nella diagnosi differenziale fra tumor cerebri e lues cerebri. Poichè vi sono sì dei tumori cerebrali a reazione del mastice negativa (che del resto non hanno alcuna delle altre reazioni meningeali positive), ma ve ne sono anche di quelli, controllati all'autopsia, che dànno tipiche curve di lues cerebri.

Riporto un solo esempio quanto mai istruttivo.

M. C., a. 26. — Ha contratto lues ma non sa indicare l'epoca dell'infezione. Il 2 maggio 1920 ha un ictus senza perdita di coscienza. Ne residua un'emiparesi destra totale. Visitato nella nostra Clinica gli furono praticate 30 iniezioni di sublimato, dalle quali riportò immediato e grandissimo giovamento, sì da ritornare in ottime condizioni di salute. La R. W. praticata prima della cura era positiva (+ + +) nel sangue e negativa nel liquor. Dal febbraio 1922 cominciò a soffrire di cefalea, di diplopia, di paracusia destra con ipoacusia, di diminuzione del visus (più a d.), vomito, vertigine.

Ricoverato nella nostra Clinica presenta all'E. O.: nistagmo; andatura atassico-paretica; Romberg positivo; limitazione dei movimenti di lateralità della mandibola, papilla da stasi e neuroretinite in OO; a sinistra si ha limitazione dei movimenti dei globi oculari, strabismo, ipobarestesia; a destra limitazione dei movimenti dei globi oculari, ipocinesia del facciale, debolezza degli arti, ipoestesia, ipoacusia. Rinne invertito, iposmia, ipobarestesia, visus = 6/8.

Nell'incertezza di una diagnosi fra tumor cerebri e meningitis basalis luetica (pontis et mesencephali) si inizia una cura mercuriale. Si pratica, dopo 6 giorni dall'ingresso in clinica la R. W. nel sangue e nel liquor con risultato negativo. Con la puntura lombare si ha: pressione iniziale 63; aspetto limpido; albumina (provetta di Nissl) 4 linee e mezza; Nonne (fase I) negativa; Weichbrodt negativa; Pandy lieve opalescenza; linfociti 6 per mmc.; mastice-reazione: curva tipica di lues cerebri; non reticolo.

Diagnosticata quindi una lues celebri, si praticano 3 iniezioni di calomelano di 5 centg. cadauna e successivamente si inizia una cura di frizioni di unguento mercuriale. La temperatura si mantiene sempre normale, una sola volta la temperatura è di 37,1. Il P. ha dei periodi di miglioramento e dei periodi in cui la cefalea è intensa e qualche volta si accompagna a vomito. Alla 43ª frizione mercuriale la cefalea scompare, si nota un miglioramento notevole a carico degli arti inferiori tanto che il P. si alza e cammina abbastanza bene. Dopo alcuni giorni di benessere le condizioni dell'ammalato si aggravano improvvisamente. Praticata una seconda puntura lombare si ha: reticolo presente, albumina 1 ‰, Boveri + +, Nonne +, Pandy + +, linfocitosi media. Si modifica quindi, causa la presenza del reticolo, la prima diagnosi e si formula quella di meningite tubercolare. Il P. decede l'8 agosto.

All'autopsia: tubercolomi multipli dell'emisfero cerebellare destro.

Abbiamo avuto diversi di questi casi, controllati tutti all'autopsia, di tumori cerebrali o di tubercolomi, qualcheduno anche con R. W. + + + nel sangue, in cui la diagnosi esatta si è potuta fare solo al tavolo anatomico perchè tanto l'anamnesi, quanto l'esame del liquor, quanto il criterio terapeutico (in un caso con la cura mercuriale erano scomparse tutte le reazioni meningeali che erano in un primo tempo intensissime) deponevano per la lues cerebri.

Dall'esame della tabella B, si rileva inoltre come le meningiti tubercolari danno talvolta curve di tabe o di lues cerebri, si comportano cioè in modo non costante dando curve non utilizzabili in alcun modo nel quesito diagnostico.

Prima di passare ad analizzare i risultati ottenuti con la reazione del mastice nel liquor, prelevato da individui affetti da processi morbosi luetici a carico del sistema nervoso dobbiamo rilevare che la reazione del mastice (Tabella A) è stata negativa nel liquor di malati affetti da diverse forme di de-

menza senile e sopratutto nell'esame di 10 liquor di malati affetti da pseudo paralisi alcoolica.

TABELLA *C.*

Numero progressivo	DIAGNOSI CLINICA	R. W. nel sangue	R. W. nel liquor	R. DEL MASTICE (diluizioni ove si è avuto il massimo di flocculazione)	Osservazioni
1	Paralisi progressiva, forma demenziale	+++	+++	1/2 - 1/4 - 1/8 - 1/16 - 1/32	—
2	Id. id.	+++	+++	1/2 - 1/4 - 1/8 - 1/16 - 1/32	—
3	Tabo-paralisi	+++	+++	1/4-1/8 1/16-1/32-1/64 (meno a 1/2)	—
4	Id.	+++	+++	./4-1/8-1/16-1/32-1/64 (meno a 1/2)	—
5	Id.	+++	+++	1/2 - 1/4 - 1/8 - 1/16 - 1/32	—
6	Paralisi progressiva, forma demenziale	+++	+++	1/2	—
7	Id. id.	+++	+++	1/2	—
8	Id. id.	+++	negativa	1/4-1/8-1/16 1/32 1/64 (meno a 1/2)	—
9	Id. id.	+++	+++	1/4-1/8-1/16-1/32-1/64 (meno a 1/2)	—
10	Id. id.	+++	+++	1/4-1/8-1/16-1/32-1/64 (meno a 1/2)	—
11	Id. id.	+++	+++	1/2 - 1/8 - 1/16 - 1/32	.
12	Paralisi progressiva forma depressiva	+++	negativa	1/2	—
13	Id. id.	+++	+++	1/2 - 1/4 - 1/8	—
14	Paralisi progressiva, forma demenziale	+++	+++	1/2 - 1/4	—
15	Id. id.	+++	+++	1/2 - 1/4	—
16	Id. id.	+++	+++	1/2 - 1/4	—
17	Id. id.	+++	+++	1/2 - 1/4 - 1/8	—
18	Id. id.	+++	+++	1/2	contr. all'autopsia.
19	Id. id.	+++	negativa	1/2 - 1/4	contr. all'autopsia.
20	Id. id.	+++	Id.	1/2 - 1/4 - 1/8 - 1/16 - 1/32 - 1/64	contr. all'autopsia.
21	Id. id.	+++	+++	1/2 - 1/4 - 1/8 1/16	contr. all'autopsia.
22	Id. id.	+++	+++	1/2 - 1/4 - 1/8 - 1/16 - 1/32	—
23	Id. id.	+++	negativa	1/2	contr. all'autopsia.
24	Id. id.	+++	+++	1/2	contr. all'autopsia.
25	Id. id.	+++	urgativa	1/2	contr. all'autopsia.
26	Id. id.	+++	+++	1/2 - 1/4 - 1/8 - 1/16 - 1/32	contr. all'autopsia.
27	Id. id.	+++	+++	1/2 - 1/4	contr. all'autopsia.
28	Id. id.	+++	+++	1/2 - 1/4 - 1/8 - 1/16 - 1/32	contr. all'autopsia.
29	Id. id.	+++	+++	1/2 - 1/4 - 1/8 - 1/16	—
30	Paralisi progressiva incipiens	+++	+++	1/2	—
31	Paralisi progressiva infanto-giovanile	+++	+++	1/2 - 1/4 - 1/8 - 1/16	—
32	Paralisi progressiva, forma demenzi le	+++	+++	1/2 - 1/4 - 1/8	—
33	Id. id.	+++	+++	1/2	—
34	Id. id.	+++	+++	1/2 - 1/4 - 1/8 - 1/16 - 1/32	—
35	Id. id.	+++	+++	1/2 - 1/4 - 1/8 - 1/16 - 1/32 - 1/64	—
36	Id. id.	+++	+++	1/2 - 1/4 - 1/8	—
37	Id. id.	negativa	+++	1/2 - 1/4	-
38	Paralisi progressiva incipiens	+++	+++	1/2 - 1/4	—
39	Paralisi progressiva, forma demenziale	+++	negativa	1/2 - 1/4 - 1/8 - 1/16	—
40	Id. id.	negativa	Id.	1/2 - 1/4	—
41	Id. id.	+++	+++	1/2 - 1/4 - 1/8 - 1/16 - 1/32	—
42	Paralisi progressiva, forma espansiva	+++	+++	1/2 - 1/4 - 1/8	—
43	Tabo-paralisi	+++	+++	1/4 - 1/8 - 1/16 - 1/32 (meno a 1/2)	contr. all'autopsia.
44	Paralisi progressiva, forma demenziale	+++	+++	1/2 - 1/4 - 1/8 - 1/16	contr. all'autopsia.
45	Tabo-paralisi	+++	+++	1/4-1/8-1/16-1/32-1/64 (meno a 1/2)	—
46	Id.	+++	+++	1/4-1/8-1/16-1/32-1/64 (meno a 1/2)	—

Dopo questo controllo sul comportamento sulla reazione del mastice sui liquor degli individui affetti da malattie non luetiche, passiamo ad indagare il comportamento della reazione sui liquor dei luetici. Premetto che ho voluto estendere le ricerche anche sui liquor di individui, affetti da lues primaria, da lues secondaria e da lues latens; in questi casi la reazione col mastice è stata sempre negativa.

Nell'esame dei liquor degli individui affetti da processi morbosi luetici a carico del sistema nervoso centrale, anche se incipienti, la reazione è *stata invece sempre di una squisita sensibilità.*

Ho esaminato 6 liquor di individui luetici affetti da «eccitamento maniacale» nei quali era quanto mai difficile stabilire se si trattasse di dementia paralytica incipiens, nello stadio espansivo. La diagnosi con la reazione del mastice dette esito negativo ed infatti la sindrome maniacale scomparve ed i pazienti tornarono in condizioni psichiche normali.

Del pari in dieci pazienti luetici a reazione negativa del mastice, sui quali si era fondato sospetto di un'incipiente lues cerebri, seguendo l'evolversi della forma clinica, si è potuto constatare che il sospetto diagnostico era errato.

Da questi risultati si può dedurre come bisogna escludere la presenza di un processo luetico o metaluetico a carico del sistema nervoso quando la reazione del mastice nel liquor sia negativa.

Esaminiamo i risultati da noi ottenuti nell'esame di oltre 100 liquor, prelevati da individui affetti da heredo lues o da lues cerebro-spinale o da malattie metaluetiche. Ho diviso in tre tabelle i risultati ottenuti, esponendo nella tabella C i risultati dell'esame del liquor di 46 paralitici, nella tabella D i risultati dell'esame del liquor di 29 tabici e nella tabella E i risultati dell'esame del liquor di individui affetti da heredo-lues o da varie forme di lues cerebro-spinale.

Nelle tabelle sono esposti anche i risultati della reazione di Wassermann, eseguita contemporaneamente sul sangue e sul liquor degli infermi. Nel riportare i risultati della reazione del mastice abbiamo segnato le diluizioni ove si è ottenuto il massimo di flocculazione, onde poter costruire le curve per esaminare fino a che punto esse siano specifiche per queste forme morbose.

Esaminando la tabella C noi constatiamo che la reazione è stata positiva nel 100 per 100 dei casi esaminati.

Abbiamo esaminato i liquor di 6 casi di tabo-paralisi e di 40 casi di paralisi progressiva. Nei quaranta casi di paralisi progressiva sono compresi 1 caso di paralisi progressiva infanto-giovanile, due di paralisi progressiva incipiens, due casi di paralisi progressiva a forma depressiva, uno a forma espansiva e 36 a forma demenziale. In dodici casi abbiamo, positivo, il controllo necroscopico.

Osservando le curve ottenute nei casi precedenti, si osserva che nei sei casi di tabo-paralisi si sono avute 5 curve di tabo-paralisi ed 1 curva di paralisi; nei quaranta casi di paralisi progressiva, si è avuto 37 curve di paralisi progressiva e 3 curve di tabo-paralisi.

Le curve ottenute, sono quanto mai varie per l'intensità della flocculazione. Ne riporto alcune nella fig. 2, dalla quale si scorge come la flocculazione massima può rimanere limitata alla diluizione 1/2 (curva D) o estendersi, man

tenendo sempre lo stesso grado di intensità, alle successive diluizioni (curve C e B), fino ad 1/64 (curva A).

Risulta quindi dall'esame delle grafiche che esistono *forme quantitativamente differenti dello stesso tipo di curva.*

E' interessante indagare se all'intensità della flocculazione corrisponda la gravità della forma clinica.

Per vedere se questo rapporto esiste riporto, in breve sintesi, un gruppo di storie cliniche (corrispondono ai primi 22 casi della tabella C), prese a caso, senza alcuna selezione, fra le storie dei paralitici esaminati.

1. G. G., m., a. 54. — Lues nel 1918 curata per un anno. Inizio della malattia : maggio 1921.

Status. — Lieve ipotonia del VII inferiore sinistro; tremori della lingua; Rotulei ed Achillei vivaci; pupille eguali, a contorno irregolare, ben reagenti alla luce ed all'accomodazione; evidenti disartrie; dermografismo vaso-paretico;

Fig. 2. — Curve varie di paralisi progressiva.

stato di lieve eccitamento; umore euforico; attenzione con costituibile facilmente; disorientato per il luogo e per il tempo; memoria frammentaria per i fatti recenti; grossolani difetti di critica.

Diagnosi clinica. — Paralisi progressiva, forma demenziale.

2. D'A. G., m., a. 34. — Lues a 20 a., curata con arsenobenzoli e con mercurio. Inizio della malattia nel 1921.

Status. — Lieve ipotonia del VII superiore destro; tremori dei muscoli periorali; voce nasale; Rotulei ed Achillei vivaci; pupille anisocoriche (S > D), quasi rigide alla luce, bene reagenti all'accomodazione; dermografismo vaso-paralitico; disartrie evidenti nella ripetizione delle parole di prova; umore euforico; a periodi idee di grandezza assurde e variate; attenzione non costituibile; percezione tarda; memoria dei fatti recenti debole; segni di grave debolezza mentale.

Diagnosi clinica. — Paralisi progressiva, forma demenziale.

3. P. C., m., a. 52. — Lues ignorata. Inizio della malattia nel 1920.

Status. — Tremore della lingua; andatura a piccoli passi con tendenza a cadere a sinistra; Romberg positivo; Rotulei vivaci; Achillei assenti; pupille anisocoriche (S > D), quasi rigide alla luce, reagenti all'accomodazione; grossolane disartrie nel linguaggio spontaneo e nella ripetizione delle parole di

prova; a periodi idee di grandezza e di gelosia; si alternano stati di calma e stati di agitazione; scarsa attenzione; ritardo percettivo; enorme sforzo anche nei processi mentali più semplici; disorientato per il luogo e per il tempo; grossolane amnesie e paraamnesie; segni di gravissima debolezza mentale.

Diagnosi clinica. — Tabo-paralisi.

4. A. G., m., a. 50. — Lues a 19 a., curata irregolarmente con preparati mercuriali. Inizio della malattia nel 1921.

Status. — Tremori dei muscoli periorali e della lingua; Rotulei ed Achillei aboliti; pupille rigide alla luce non all'accomodazione; gravi disturbi disartrici; voce egofonica; umore euforico. Si alternano stati di calma e di agitazione, sempre con completa indifferenza dell'ambiente; attenzione scarsissima; disorientamento per il luogo e per il tempo; grossolani disturbi della memoria sia dei fatti recenti che dei fatti remoti; gravissima debolezza mentale.

Diagnosi clinica. — Tabo-paralisi.

5. P. E., m., a. 46. — Padre morto per paralisi progressiva. Inizio della malattia nel 1921.

Status. — Pupille eguali, ristrette, la destra assai pigra alla luce; disartrie nella ripetizione delle parole di prova; Achillei assenti; deboli il rotuleo destro e l'adduttore destro; riflessi tendinei superiori aboliti; atassia degli arti inferiori. Stato di eccitamento maniacale; accentuata decadenza psichica con paradossale delirio di grandezza.

Diagnosi clinica. — Tabo-paralisi.

6. C. A., m., a. 50. — Lues ignorata. Inizio della malattia nel 1920.

Status. — Tremori dei muscoli periorali e della lingua; disturbi disartrici grossolani; Rotulei vivaci e disuguali; Achilleo destro abolito, pupille miotiche e rigide alla luce non all'accomodazione. Eccitamento lieve; delirio megalomaniaco; idee di persecuzione e di gelosia; scarsa socievolezza; difetti gravi di critica; grave debolezza mentale.

Diagnosi. — Paralisi progressiva, forma demenziale.

7. S. G., m., a. 40. — Lues a 20 a. Inizio della malattia nel 1917.

Status. — Tremori dei muscoli periorali; disartrie nella ripetizione di alcune parole di prova; qualche elisione sillabare nel linguaggio spontaneo; pupille rigide alla luce non all'accomodazione; riflesso rotuleo sinistro assente. Umore euforico, allucinazioni uditive; grave debolezza mentale.

Diagnosi. — Paralisi progressiva, forma demenziale.

8. C. A., m., a. 38. — Lues ignorata. S'ignora l'epoca, in cui si è iniziata la malattia.

Status. — Tremori dei muscoli periorali e della lingua; pupille anisocoriche (S > D), rigide alla luce non all'accomodazione; notevoli disartrie; Romberg presente; riflessi Rotulei vivacissimi; lieve insufficienza del VII. Umore euforico; delirio megalomaniaco enorme; vaste lacune mnemoniche; grave deficienza mentale.

Diagnosi. — Paralisi progressiva, forma demenziale.

9. P. A., f., a. 56. — Inizio della malattia nel 1921.

Status. — Tremori della lingua e dei muscoli periorali; disartrie grossolane; Rotulei vivacissimi, lieve Romberg. Disorientamento rispetto al luogo ed al tempo; enorme delirio di grandezza; eccitamento maniacale; grave debolezza mentale.

Diagnosi. — Paralisi progressiva, forma demenziale.

10. I. A., f., a. 50. — Manca l'anamnesi.

Status. — Ipotonia del VII a destra; tremori della lingua e dei muscoli periorali; deambulazioe atassica; lieve Romberg; pupille anisocoriche (S>D), pigre alla luce non all'accomodazione; Rotulei esagerati; grossolane disartrie e disgrafie. Disorientamento rispetto al luogo; attenzione mobile; memoria gravemente lesa; idee deliranti, mutevoli e assurde di grandezza; umore euforico; domina uno stato di eccitamento psico-motorio continuo.

Diagnosi. — Paralisi progressiva, forma demenziale.

11. R. M., f., a. 40. — Lues ignorata. Non si sa l'epoca di inizio della malattia.

Status. — Pupille anisocoriche (D > S), rigide alla luce non all'accomodazione, ipotonia del VII inferiore destro; tremori dei muscoli periorali e della lingua; disartrie e disgrafie evidenti. Rotulei esagerati; delirio di grandezza; umore euforico; enorme difetto di critica; grave deficienza mentale.

Diagnosi. — Paralisi progressiva, forma demenziale.

12. A. P., m., a. 36. — Lues a 24 a. curata bene. Inizio della malattia nel 1920.

Status. — Tremori dei muscoli periorali; ipotonia del VII inferiore sinistro; disartrie nella pronunzia di alcune parole di prova. Rotulei vivaci; psichicamente si nota solo tono sentimentale depresso e difficoltà notevole al calcolo anche elementare.

Diagnosi. — Paralisi progressiva, forma depressiva.

13. F. G., m., a. 43. — Lues 10 a. dietro curata insufficientemente. Inizio della malattia 5 m. dietro.

Status. — Tremori della lingua e degli arti; disartrie e disgrafie; anisocoria (pupille S > D); rigidità delle pupille alla luce e non all'accomodazione; Romberg positivo. Psichicamente deficit grossolani della memoria di fissazione ed incapacità ai calcoli anche elementari; tono sentimentale depresso.

Diagnosi. — Paralisi progressiva, forma depressiva.

14. M. D., m., a. 48. — Lues ignorata. Non si sa l'epoca di inizio della malattia.

Status. — Ipotonia VII inf. destro; tremori dei muscoli periorali e della lingua; disartrie; Rotulei vivaci ma diseguali; anisocoria (pupille D > S); pupille rigide alla luce e non all'accomodazione; Romberg positivo; periodi di depressione si alternano a periodi di eccitamento, allucinazioni visive ed uditive transitorie; grave debolezza mentale.

Diagnosi. — Paralisi progressiva, forma demenziale.

15. C. S., m., 38 a. — Lues ignorata. Inizio della malattia nel 1918.

Status. — Anisocoria; pupille rigide alla luce ma non all'accomodazione; tremori dei muscoli periorali e della lingua; disartria e disgrafia. Impulsi; idee deliranti; allucinazioni uditive; avanzata debolezza mentale.

Diagnosi. — Paralisi progressiva, forma demenziale.

16. T. D., m., a. 44. — Lues a 20 a. Inizio della malattia nel 1921.

Status. — Anisocoria; pupille rigide alla luce e non all'accomodazione; disartrie; umore euforico: stati di eccitamento transitorii, grave debolezza mentale.

Diagnosi. — Paralisi progressiva, forma demenziale.

17. L. M., f. — Manca qualunque notizia anamnestica.

Status. — Anisocoria, pupille rigide alla luce e non all'accomodazione; disartrie; gravissima debolezza mentale.

Diagnosi. — Paralisi progressiva, forma demenziale.

18. G. G., m., a. 30. — Manca l'anamnesi.

Status. — Anisocoria; pupille rigide alla luce e non all'accomodazione; decubiti; denutrizione, stato demenziale profondo. Obitus il 2-2-1922.

Diagnosi. — Paralisi progressiva, forma demenziale (controllo necroscopico).

19. S. V. f., a. 49. — Manca l'anamnesi.

Status. — Ipocinesia VII inferiore sinistro; pupille anisocoriche, a contorno irregolare, rigide alla luce non all'accomodazione; Rotulei ed Achillei vivaci; disartrie; delirio di grandezza; stato demenziale profondo. Obitus il 7-4-1922.

Diagnosi. — Paralisi progressiva, forma demenziale (controllo necroscopico).

20. G. V., m., a. 47. — Nega lues. Si ignora l'inizio della malattia.

Status. — Ipotonia del VII inf. sinistro; tremori dei muscoli periorali; disartrie; Rotulei ed Achillei vivaci; pupille anisocoriche a contorno irregolare, rigide alla luce non all'accomodazione; stato demenziale profondo. Obitus il 23-2-1922.

Diagnosi. — Paralisi progressiva, forma demenziale.

21. A. G., m., a. 45. — Manca l'anamnesi.

Status. — Pupille anisocoriche; rigide alla luce non all'accomodazione; disartrie; Rotulei ed Achillei vivaci; idee deliranti; stato demenziale profondo. Obitus il 3-1922.

Diagnosi. — Paralisi progressiva, forma demenziale.

22. V. f., a. 52. — Lues ignorata. Inizio della malattia nel 1920.

Status. — Disartrie, Rotulei ed Achillei vivaci, lieve stato di eccitamento; delirio di grandezza; grave debolezza mentale.

Diagnosi. — Paralisi progressiva, forma demenziale.

Dall'esame dei casi clinici e dei risultati della mastice si può dedurre che tra la gravità della forma clinica e l'intensità della flocculazione non esiste rapporto costante.

Il fatto stesso che casi di paralisi progressiva pura diano a volte curve di tabo-paralisi e viceversa sta ad indicare come esista un altro fattore che influenza i risultati. A questo proposito, ho ripetuto le esperienze, fatte da Goebel, diluendo un liquor di un paralitico con un liquor normale ed ho ottenuto curve quantitativamente diverse. Ho eseguito inoltre diverse esperienze, esaminando lo stesso liquor con sospensioni varie di mastice ed ho potuto constatare che i risultati sono sensibilmente diversi da esperimento ad esperimento. Porto un esempio: 1° esperimento: flocculazione massima alla diluizione a 1/2 e ad 1/4; 2° esperimento: flocculazione massima alla diluizione 1/4, 1/8, 1/16, 1/32 e ad 1/2 flocculazione di minore intensità; 3° esperimento: flocculazione alla diluizione 1/2, 1/4, 1/8. Ho eseguito con dieci liquor di paralitici questi diversi esami ed ho sempre constatato che i risultati cambiano da un'esperienza all'altra quantitativamente e a volte anche qualitativamente (una curva di paralisi in curva di tabo-paralisi o viceversa). Qualche volta in queste esperienze, ho notato nella diluizione ad 1/2 una reazione subpositiva. Ciò indica come il fattore x che influenza i risultati non sia altro che la diversa sensibilità delle sospensioni del mastice.

Per osservare se i risultati che si ottengono con la reazione del mastice subiscano modificazioni in seguito alle cure antiluetiche, ho riesaminato 5 liquor di paralitici ed un liquor di individuo affetto da tabo-paralisi, dopo ch'era stata loro praticata una serie completa di iniezioni di Neosalvarsan.

Riporto due casi con l'esame del liquor prima e dopo la cura arsenicale:

a) 1ª puntura lombare: albumina, 1.25 ‰; Boveri + + +; Weichbrodt + + +; Nonne (fase I) + +; Pandy + + + +; linfociti 30 elementi per mmc.; reazione del mastice: flocculazione di 3° grado (+ + +) alle diluizioni 1/2, 1/4, 1/8.

2ª puntura lombare: albumina 0.80 ‰; Boveri + +, Weichbrodt + –; Nonne +; Pandy + + +; linfociti 12 elementi per mmc.; reazione del mastice: flocculazione di 3° grado alle diluizioni 1/2, 1/4, 1/8.

b) Caso di tabo-paralisi, migliorato clinicamente dietro la cura neosalvarsanica.

1ª puntura: albumina 1 ‰; Boveri + +; Weichbrodt +; Nonne –; Pandy + +; linfociti 20 elementi per mmc.; reazione del mastice: flocculazione massima 1/4, 1/8, 1/16, 1/32 (+ + +) flocculazione di 1° grado (+) alla diluizione 1/2.

2ª puntura: albumina 0.35 ‰; Boveri +; Weichbrodt lieve intorbidamento; Nonne negativa; Pandy +; linfociti otto elementi per mmc.; reazione del mastice: flocculazione di 3° grado alle diluizioni 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, flocculazione di 1° grado (+) alla diluizione 1/2.

Come si nota da questi dati mentre le altre reazioni meningeali subiscono modificazioni a volte notevoli dalle cure, la reazione del mastice mantiene in genere la sua intensità di flocculazione quasi invariata. In qualche raro caso anzi vi è un aumento della intensità della flocculazione.

Ho potuto notare anche in altri casi che la reazione del mastice permane anche quando le altre reazioni meningeali sono scomparse.

Dall'analisi dei nostri risultati ottenuti coll'esame di 46 liquor di paralisi e di tabo-paralisi possiamo concludere: 1° che la reazione del mastice è positiva nel 100 per 100 dei casi e che presenta una curva ch'è squisitamente qualitativa e specifica. 2° Che l'intensità della flocculazione e l'estensione della medesima alle diverse diluizioni (fattore quantitativo) non sono in rap-

TABELLA *D*.

Numero progressivo	DIAGNOSI CLINICA	R. W.		R. DEL MASTICE (diluizione ove si è avuto il massimo di flocculazione)	Osservazioni
		nel sangue	nel liquor.		
1	Tabes dorsalis	+++	+++	1/4 (meno a ½)	—
2	Tabes cerebro-spinalis	+++	+++	1/2	—
3	Tabes dorsalis	+++	+++	1/4	—
4	Id.	+++	+++	1/4	—
5	Tabes cerebro-spinalis	+++	negativa	1/2	—
6	Id. id.	+++	+++	1/4	—
7	Tabes (Atrofia n. n. opticorum)	+++	negativa	1/4 - 1/8	—
8	Tabes cerebro-spinalis	+++	+++	1/2	—
9	Tabes inferior	+++	negativa	1/4	—
10	Tabes cerebro-spinalis	negativa	Id.	1/4 - 1/8 - 1/16 - 1/32 - 1/64	—
11	Id. id.	+++	Id.	1/4	—
12	Tabes (Atrofia n. n. opticorum)	+++	Id.	1/4	—
13	Tabes cerebro-spinalis	negativa	Id.	1/4 reazione subpositiva	—
14	Tabes superior	+++	Id.	1/4	—
15	Id.	negativa	Id.	1/4 - 1/8	—
16	Id.	+++	+++	1/8	—
17	Tabes dorsalis incipiens	+++	+++	1/4 (meno a ½)	—
18	Tabes cerebro-spinalis	+++	+++	1/4	—
19	Id. id.	+++	negativa	1/4	—
20	Tabes dorsalis	negativa	Id.	1/2	—
21	Id.	+++	+++	1/4 - 1/8 - 1/16	—
22	Id.	+++	+++	1/4	—
23	Tabes cerebro-spinalis	+++	+++	1/4 - 1/8	—
24	Tabes dorsalis	negativa	negativa	1/4	—
25	Tabes dorsalis incipiens	+++	+++	1/2	—
26	Id. id.	+++	+++	1/4 (meno a ½)	—
27	Tabes dorsalis	+++	+++	1/2	—
28	Tabes cerebro-spinalis	+++	+++	1/4 - 1/8 - 1/16 - 1/32	—
29	Tabes superior incipiens	+++	+++	1/4 - 1/8 - 1/16 (meno a ½)	—

porto costante con l'intensità delle altre reazioni meningeali del liquor nè con la gravità della forma clinica essendo influenzata dalla varia sensibilità delle diverse sospensioni di mastice. 3° L'esito negativo della reazione esclude che possa trattarsi di una paralisi progressiva o di una tabo-paralisi (le due curve a volte si invertono a vicenda). L'esito positivo ci indica invece la presenza di questa forma morbosa. Eccezionalmente, come vedremo in seguito,

anche qualche caso di tabe può dare una curva di paralisi progressiva. È necessario però ricordare come il liquor della sclerosi a piastre, anche con scarsa iperalbuminosi ed in forme incipienti, può dare curve di paralisi progressiva.

L'àver ottenuto d'altra parte reazione del mastice negativa nell'esame di 6 liquor di individui luetici affetti da eccitamento maniacale, di 10 liquor di individui affetti da pseudo-paralisi alcoolica, e di liquor di individui affetti da forme demenziali varie ci permette di affermare che questa reazione è di aiuto prezioso al quesito diagnostico, specie per il rapido *dépistage* delle varie forme di pseudo-paralisi.

Esaminiamo ora i risultati ottenuti nell'esame di 29 liquor di individui affetti da tabe (tab. D).

Fig. 3. — Curve varie di tabes.

Ho esaminato, clinicamente, 11 casi di tabes dorsalis, 11 casi di tabes cerebro-spinalis, 6 casi di tabes superior ed 1 caso di tabes inferior.

La reazione è stata positiva nel 100 per 100 dei casi. Se esaminiamo le curve ottenute notiamo che si è avuto in 18 casi curva di tabe, più o meno intensa (fattore quantitativo), in 6 casi curva di paralisi progressiva, in 1 caso curva di lues cerebri ed in quattro casi curva di tabo-paralisi.

Le curve di tabes sono varie (fig. 3). Pur partendo la flocculazione dalla diluizione ad 1/4 si può estendere, mantenendo la stessa intensità, alle diluizioni successive (curva A, B, C). Ne riporto alcune nella figura 3. Anche per la tabes è necessario ripetere le stesse considerazioni che si son dette per la paralisi progressiva. La reazione è sensibilissima; si ha esito positivo in casi di tabes frusta ed in casi di tabe incipienti. Anche quando le reazioni meningeali del liquor sono di scarsa entità o assenti, la reazione del mastice è positiva.

In un caso di tabe cerebro-spinale, che datava da oltre 20 a., quasi stazionaria, si aveva: R. W. nel sangue e nel liquor negativa; albumina 0.30 ‰; Nonne (fase I) negativa; Weichbrodt negativa; Pandy negativa; linfociti 4

TABELLA *E*.

Numero progressivo	DIAGNOSI CLINICA	R. W. nel sangue	R. W. nel liquor	R. DEL MASTICE (diluizione ove si è avuto il massimo di flocculazione)	Osservazioni
1	Meningitis basalis luetica	+++	+++	1/8	—
2	Id. id.	+++	+++	1/8	—
3	Meningitis cerebro-spinalis	+++	negativa	1/8	—
4	Meningitis basalis luetica	negativa	Id.	1/4 - 1/8	—
5	Pachimeningitis circumscripta convexitatis sinistrae.	+++	+++	1/8	—
6	Meningitis basalis luetica	negativa	negativa	1/8 - 1/16	—
7	Id. id.	+++	+++	1/8	—
8	Lues cerebro-spinalis	+++	+++	1/8	—
9	Meningitis basalis luetica	+++	+++	1/8 - 1/16	—
10	Lues cerebri	negativa	negativa	1/8	—
11	Pachimeningitis luetica convexitatis .	+++	Id.	1/8 (reazione subpositiva)	—
12	Lues cerebri.	+++	+++	1/8	—
13	Lues cerebro-spinalis	+++	+++	1/8	—
14	Id. id.	+++	+++	1/8 - 1/16 - 1/32	—
15	Lues cerebri	negativa	negativa	1/8	—
16	Lues cerebro-spinalis	+++	+++	1/8	—
17	Id. id.	+++	negativa	1/8	—
18	Meningo-mielitis luetica	+++	+++	1/4	—
19	Id. id.	negativa	negativa	1/16 - 1/32	—
20	Malacia del rigonfiamento lombare da arteritis luetica.	Id.	Id.	1/16	—
21	Idrocefalo (eredo-luetico)	+++	Id.	1/8	—
22	Id. id.	+++	+++	1/8	—
23	Heredo-lues (frenastenia)	+++	negativa	1/8	—
24	Idrocefalo (eredo luetico)	+++	+++	1/32	—
25	Id. id.	+++	negativa	1/8	—
26	Id. id.	+++	Id.	1/8 - 1/16	—
27	Id. id.	+++	Id.	1/8	—
28	Neuritis optica (levis)	negativa	Id.	1/8	—
29	Atrofia n. n opticorum	+++	+++	1/8 - 1/16	—
30	Neuritis optica luetica	+++	negativa	1/16	—
31	Id. id.	+++	Id.	1/8	—

elementi per mmc.; reazione del mastice sub-positiva con flocculazione alla diluizione 1/4. Il p. si era curato intensamente con preparati mercuriali e neosalvarsanici per circa tre anni, precedentemente alla puntura lombare.

Ho avuto occasione di osservare in diversi casi di tabe con scarsa intensità delle rezioni meningeali, a volte col tasso di albumina normale e con Pandy

lievemente opalescente, che la reazione del mastice dava esito nettamente positivo.

Possiamo quindi concludere che la curva della tabe è un *po' meno costante della curva della paralisi progressiva* (su 29 casi di tabe si sono avute 18 curve di tabe); che la reazione del mastice in questa malattia è presente anche quando le reazioni meningeali del liquor sono scarse o assenti.

L'esito negativo della reazione del mastice esclude che una data forma morbosa possa far sospettare una tabe anche incipiente.

Negli esami di liquor appartenenti a malati del sistema nervoso non luetici (tabella B) ho ottenuto curve di tabe solo in un caso di tubercoloma del cervelletto destro ed in un altro di meningite tubercolare, quindi si può dire che questa curva sia quasi specifica.

FIG. 4. — Curve varie di lues cerebro-spinalis.

Osservando poi i risultati ottenuti nell'esame del liquor dei paralitici e dei tabici (tabelle C e D) si nota che mentre nella paralisi progressiva è frequente una flocculazione intensa che spesso giunge alle ultime diluizioni (1/32, 1/64), nella tabe invece la flocculazione si estende raramente verso destra anche in casi gravi di tabe cerebro-spinale. Inoltre mentre nella paralisi progressiva la flocculazione è quasi sempre di terzo grado (+ + +), nella tabe è frequentemente di primo o di secondo grado (+, + +) e qualche volta si ha anche reazione subpositiva (±).

Per quanto concerne i risultati ottenuti nelle varie forme di lues cerebrospinale e nell'eredo-lues (tabella E) ho esaminato 24 casi di lues cerebrospinalis (forme acute) e 7 casi di heredolues.

La reazione è stata positiva nel 100 per 100 dei casi. Si è ottenuto in 25 casi curve tipiche di lues cerebri ed in 5 casi curve atipiche. Le curve tipiche

sono quasi tutte ripide con massimo di flocculazione che si arresta alla diluizione 1/8.

Abbiamo ottenuto curve atipiche in un caso di meningite basilare luetica, in un caso di meningo-mielite luetica, forma acuta in atto, in cui si sono avute curve di tabe; in un caso di meningomielitis luetica, curata intensamente ed in via di guarigione, in cui si è avuto flocculazione massima alla diluizione 1/16, 1/32; in un caso di mielomalacia lombare da arteritis luetica, curato intensamente ed in via di guarigione, con flocculazione massima alla diluizione 1/16; in un caso di neuritis optica luetica con flocculazione alla diluizione 1/16 ed infine in un caso di idrocefalo eredo-luetico con flocculazione massima alla

Riproduzione fotografica di una reazione del mastice positiva (liquor di un caso di lues cerebri).

diluizione 1/32. Le curve tipiche possono essere varie di intensità (fattore quantitativo). Anche per la lues cerebrospinalis si posson fare le stesse considerazioni che si sono fatte paragonando la tabe alla paralisi, riguardo all'intensità della flocculazione.

La paralisi progressiva dà in genere curve intensissime di flocculazione mentre la lues cerebrospinalis dà al pari della tabes flocculazioni meno intense per grado e meno estese. Però la reazione è sempre di una sensibilità squisita, in tutte le forme anche in via di guarigione ed anche clinicamente guarite. In un individuo affetto da meningitis basilaris luetica fu praticata la 2ª puntura lombare pochi giorni prima che fosse dimesso guarito. L'esame del liquor dava:

pressione 28, linfociti 6 per mmc.; albumina 0.20 ‰; Nonne, Weichbrodt, Pandy negativi; Boveri negativa; reazione del mastice: flocculazione di primo grado (+) alla diluizione 1/8.

Un altro interessante caso è il seguente: individuo affetto da lues secondaria con manifestazioni cutanee, da irite luetica e da neurite ottica lieve incipiente con nessun altro sintomo di lesione del sistema nervoso centrale. La R. W. nel sangue è negativa, nel liquor è del pari negativa. L'esame del liquor dà: pressione 41 (Claude), linfociti 8 elementi per mmc.; albumina 0.30 ‰, Nonne negativa; Weichbrodt e Pandy negativa; reazione del mastice: flocculazione di primo grado (+) alla diluizione 1/8. Il P. è guarito dietro cura antiluetica.

La curva della lues cerebri è la meno specifica. Noi l'abbiamo ottenuta anche nella meningite tubercolare (2 casi); in tubercolomi (2 casi) e nei tumori cerebrali (8 casi). Negli individui affetti da idrocefalo su base eredoluetica non un caso solo ha dato reazione negativa. Ciò ci permette di differenziare l'idrocefalo eredo-luetico dalle altre forme di idrocefalo non dipendenti da lues. Nella tabella A ho riportato appunto l'esito negativo ottenuto con la reazione del mastice nell'esame di 13 liquor di individui affetti da idrocefalo acuto e cronico e di 61 liquor di individui affetti da meningite sierosa.

Dalle tabelle C, D ed E si deduce pure la superiorità evidente di questa reazione sulla R. W. Mentre la reazione del mastice nel liquor dei paralitici, dei tabici e dei luetici è positiva nel 100 per 100 dei casi con curve quasi sempre specifiche, per queste forme morbose la R. W. è positiva nel liquor in proporzioni molto inferiori, specie nelle forme di lues cerebri o di heredolues.

Prima di trarre le conclusioni generali devo porre in evidenza alcuni fatti, che potrebbero servire a meglio indagare il meccanismo di produzione di questa reazione colloidale.

Io ho osservato un diverso comportamento della reazione con i liquor delle affezioni non luetiche del sistema nervoso e con i liquor delle affezioni del sistema nervoso dipendenti da sifilide. Nei primi la reazione è positiva solo quando sono presenti intense e gravi reazioni meningeali (globuline, iperalbuminosi) laddove nelle forme luetiche e metaluetiche la reazione è positiva anche quando le reazioni meningeali sono assenti o debolmente positive. Unica eccezione fra le malattie non luetiche è la *sclerosi a piastre*, il cui liquor, anche con lievissima iperalbuminosi, dà reazione del mastice positiva e sempre con curva di paralisi. Questo comportamento eguale, riguardo alla reazione del mastice, della paralisi progressiva e della sclerosi a piastre è estremamente interessante quando si pensi che la sclerosi a piastre, secondo le moderne vedute, è dovuta ad una spirocheta speciale (spirochaeta argentinensis) (Kuhn e Steiner) che fu trvoata anche nel sistema nervoso centrale (specie nel cervello) di individui affetti di questa malattia (Siemeling, Bücker, Schuster, etc.). Il fatto da me riscontrato, che la reazione del mastice è presente in affezioni iniziali del sistema nervoso (lieve neurite ottica incipinte), quando il liquor è nella sua composizione normale e sopratutto quando non vi è aumento di albumina o presenza di globuline, ci rende quanto mai diffidenti nell'accettare le teorie che pongono i fenomeni di flocculazione delle reazioni colloidali in rapporto quantitativo e qualitativo con le reazioni meningeali del liquor, in special modo con alterazioni qualitative secondo alcuni (tra cui Goebel) o quantitative secondo

altri delle albumine del liquor patologico. Quest'osservazione è convalidata da altri fatti posti in rilievo nel corso del lavoro. Ho riscontrato infatti: 1) che non vi è rapporto costante fra le alterazioni del liquor e l'intensità di flocculazione della reazione del mastice; 2) che anche quando, dietro cure opportune (antiluetiche), nel liquor di paralitici si nota una diminuzione di intensità delle reazioni meningeali, la reazione del mastice mantiene di regola la sua intensità di flocculazione; 3) che nei liquor di malati affetti da lues cerebri, e clinicamente guariti, pur essendo scomparsi dietro cure intensive i fenomeni biologici del liquor la reazione del mastice rimane ancora positiva. La reazione del mastice costituisce adunque un mezzo preziosissimo per diagnosticare lesioni iniziali luetiche del sistema nervoso centrale anche quando la composizione del liquor è normale nei suoi elementi.

Riguardo al meccanismo di produzione queste mie osservazioni non sono in accordo con la teoria che pone un rapporto tra l'apparizione delle globuline, dell'iperalbuminosi e le reazioni colloidali; fenomeni biologici che sarebbero tutti in dipendenza della permeabilità meningea rispetto alle sostanze sanguigne.

Sull'importanza che tutti ammettono alla soluzione di cloruro di sodio per il prodursi della flocculazione, devo osservare che in numerose esperienze sui liquor dei paralitici, praticando la reazione senza sali ma diluendo il liquor con acqua distillata, ho ottenuto le stesse curve di paralisi.

Da quanto ho esposto è lecito dedurre quanto segue: La reazione del mastice, secondo le modificazioni apportate dal Goebel, è di alto valore pratico, perchè semplicissima nella tecnica e dà risultati più differenziati e più utilizzabili nella diagnostica delle malattie metaluetiche e luetiche del sistema nervoso centrale che non la reazione del mastice eseguita col metodo originale di Emanuel o col metodo di Jacobsthal e Kafka.

Secondo la nostra esperienza, oltre ad eseguire la reazione con tecnica scrupolosa è necessario, per avere il massimo rendimento pratico della reazione e per evitare innumerevoli risultati erronei, adoperare sempre sospensioni di mastice non eccessivamente sensibili, accettare con estrema prudenza, ripetendo la reazione nei casi incerti, i risultati subpositivi, abolire completamente le curve di intorbidamento, che sono molto frequenti, e quasi sempre dovute all'eccessiva sensibilità delle sospensioni di mastice adoperate.

La reazione del mastice nel liquor delle malattie non luetiche del sistema nervoso centrale può essere positiva quando si tratti di sclerosi a piastre, di qualche processo tubercolare dell'encefalo (tubercoloma), di meningiti tubercolari, purulente e da compressione, di ascessi cerebrali e di tumori cerebrali, quando però tutte le altre reazioni meningeali del liquor siano intense.

Bisogna però a questo proposito fare alcune osservazioni. La sclerosi a piastre reagisce positivamente anche in casi iniziali e con lievi alterazioni del liquor con curve di paralisi progressiva. Le meningiti tubercolari dànno curve incostanti, non sempre caratterizzate da flocculazioni nelle tre ultime diluizioni (1/16, 1/32, 1/64) poichè a volte dànno curve di lues cerebri e perfino di tabe. Del pari i tumori cerebrali dànno spesso curve di lues cerebri, sicchè è impossibile affidarsi ai risultati della reazione nella diagnosi differenziale fra lues cerebri e tumor cerebri, in luetico. È lecito invece utilizzare la reazione del mastice nella diagnosi differenziale fra un focolaio cerebrale arteriosclero-

tico in luetico ed un'endoarterite luetica, poichè nell'arterio-sclerosi cerebrale la reazione del mastice non ci ha mai dato risultato positivo o subpositivo.

Nelle malattie luetiche e metaluetiche del sistema nervoso centrale la reazione del mastice è positiva nel 100 per 100 dei casi ed è quindi di una sensibilità grandemente superiore alla reazione di Wassermann, oltre ad essere estremamente più semplice, meno soggetta a cause di errore e sopratutto costante per la paralisi progressiva, per la tabe e per la lues cerebri. Infatti la curva della paralisi si ottiene sempre in quest'affezione e solo può essere data rarissimamente da qualche caso di tabe e dalla sclerosi a piastre. La curva della tabe si ha quasi sempre in questa malattia; in qualche raro caso si ottiene in affezioni non luetiche del sistema nervoso (processi dell'encefalo tubercolari). La curva della lues cerebrospinalis si ha sempre nelle forme di lues cerebri e di heredolues, ma è la curva meno specifica perchè è data con maggiore frequenza che non le altre due curve da affezioni non luetiche del sistema nervoso, e cioè dai tumori cerebrali e dalle affezioni tubercolari del cervello.

L'esito negativo della reazione del mastice esclude una forma di lues o di metálues del sistema nervoso. Nella pratica medica questa reazione ha grandissimo valore sopratutto nella diagnosi di forme iniziali di sifilide del sistema nervoso e nel rapido dépistage delle varie forme di pseudoparalisi (alcooliche, luetiche, ecc.).

Le curve che si ottengono nella paralisi pregressiva, nella tabe e nella lues cerebri sono varie per intensità di flocculazione, anche quando si mantiene il tipo di curva specifico (fattore qualitativo). Quest'intensità di flocculazione non è in rapporto costante con l'intensità delle alterazioni patologiche del liquor nè con la gravità della forma morbosa ma è dovuta in gran parte alla sensibilità della sospensione di mastice.

Dalle mie esperienze su liquor di paralitici, esaminati una seconda volta dopo aver loro praticate cure intensive mercuriali e neosalvarsaniche, si è constatato che mentre le reazioni meningeali subiscono modificazioni a volte notevoli dalle cure fatte, la reazione del mastice mantiene in genere la sua intensità di flocculazione (fattore quantifativo) quasi invariata. Questo fatto unito all'osservazione sperimentale di aver trovato positiva la reazione del mastice in affezioni iniziali del sistema nervoso (neurite ottica incipiente luetica) quando nel liquido non v'era iperalbuminosi nè presenza di globuline ed in affezioni luetiche, clinicamente guarite, quando tutti i fenomeni biologici del liquor erano scomparsi ci rende diffidenti nell'accettare le teorie che pongono i fenomeni di flocculazione delle reazioni colloidali in rapporto diretto quantitativo o qualitativo con le reazioni meningeali del liquor ed in special modo con le alterazioni delle albumine del liquor patologico.

II.

R. CLINICA DELLE MALATTIE NERVOSE E MENTALI DELLA R. UNIVERSITÀ DI SASSARI
Direttore: prof. OTTORINO ROSSI

Ancora sulla reazione del benzoino colloidale sul liquido cefalo rachidiano.

Per il dott. FERRARO ARMANDO, capitano medico, assistente militare.

In una nota precedente riferii i risultati dell'applicazione della reazione del benzoino colloidale in 67 liquidi cerebro spinali, di cui 16 appartenenti a individui apparentemente normali e 51 appartenenti ad individui affetti da varie forme morbose del sistema nervoso. Mi riservavo in quella nota, di proseguire i miei esperimenti, ed oggi riassumo in questa seconda, il risultato delle nuove indagini.

Ho esaminato il liquido c. r. di altri 31 infermi, che aggiunti ai 67 liquidi precedentemente esaminati costituiscono un totale di 98 liquidi che si possono dividere in 4 categorie:

CATEGORIA A: *Liquidi cerebrospinali di individui normali o affetti da malattia generale o del sistema nervoso, nei quali la reazione del benzoino è risultata negativa.*

Di questi, 17 appartengono a individui apparentemente normali. Le malattie degli individui cui si riferiscono gli altri liquidi sono le seguenti: Epilessia casi n. 6; sindrome confusionale in alcoolista n. 1; Kala azar n. 1; setticemia n. 2; sciatica bilaterale n. 1; neoplasia endocranica n. 2; mielite dorsale n. 1; emiplegia volgare n. 4; stato di male epilettico n. 1; morbo di Little n. 1; postumi di encefalite epidemica n. 13; neoplasma del midollo numero 1; emiparesi isterica n. 1; morbo di Friedreich n. 1; mania n. 1; stato confusionale n. 1; nefrite con fatti tossici n. 2; glicosuria n. 1. Totale n. 58.

CATEGORIA B: *Liquidi cerebrospinali appartenenti ad infermi affetti da forme luetiche evolutive del sistema nervoso, nei quali la reazione del Benzoino è risultata positiva*: Paralisi progressiva casi n. 14; emiplegia n. 3; tabe dorsale n. 6; lues cerebri n. 3. Totale n. 26.

N	Malattia	Reazione di Wasserm.	Reazione di Nonne-Apelt	Reazione di Noguchi	Reazione di Boveri	Elementi Cellulari (Conteggio alla camera di Fuchs Rosenthal)	Reazione del Benzoino Colloidale
1	Lues cerebro-spinale (atrofia dei n. ottici)	sul sangue + sul liquor +	1. fase: intorbidamento manifesto	Entro 8" deposito di granuli e fiocchi	Riduzione dopo 2' ½	7,9 elementi per mm³	negativa (cioè precipitazione a tipo normale)
1	Lues cerebro-spinale con fenomeni atassici	sul sangue + sul liquor +	1. fase: lieve intorbidamento senza granuli	Intorbidimento e precipitato abbondante	Riduzione dopo 6'	2,5 per mm³	negativa
1	Emiplegia (ha praticato cure)	sul sangue —	1. fase: lieve inalbamento	Pochi fiocchi che tendono a depositare in 15'	Riduzione dopo 10'	7,9 per mm³	negativa

CATEGORIA C: *Liquidi di infermi affetti da lues del sistema nervoso nei quali la reazione del benzoino è risultata negativa.* Totale n. 3.

La storia clinica e l'esame obbiettivo dei casi cui si riferiscono i liquidi suddetti può così riassumersi:

CASO I. — P. G., anni 48. Anamnesi negativa rispetto alla lues. Cinque anni fa, avvertì debolezza crescente agli arti inf., mentre quello di destra si faceva rigido. Successivamente insorsero cefalea e vertigini. Dopo un anno si manifestarono dolori diffusi a tipo radicolare mentre il visus diminuì gradatamente fino a raggiungere la cecità con conservazione della sola percezione luminosa. Attualmente presenta: deficienza del VII di destra; paraparesi spastica con esagerazione dei riflessi profondi. Babinski bilaterale; movimento di difesa agli arti inf. Assenza di disturbi della sensibilità: anisocoria per pupilla destra > della sinistra, immobilità delle pupille alla luce.

CASO II. — L. G., anni 62. A 16 anni contrasse ulcera dura, unica. A 32 anni avvertì per la prima volta disturbi sotto forma di crisi dolorose gastriche che si accentuarono sempre più. A 48 anni, insorse debolezza crescente agli arti inferiori, senso di torpore e formicolio ai medesimi. Un anno dopo, si stabilì impotenza sessuale. A 52 anni insorsero movimenti involontari agli arti inf. Qualche anno di poi, dopo un periodo di forti ronzii, che durano tuttora, sordità bilaterale completa. Attualmente presenta: paraparesi spastica, iperreflettività tendinea. Plantari in estensione, lievi fatti atassici agli arti superiori. Vertigini. Lieve ipoestesia e ipoalgesia all'arto inf. di sinistra; ipopallestesia alle tibie.

CASO III. — C. C., anni 31. Nel 1916 contrasse sifilide. Nel 1918 ebbe manifestazioni cutanee e mucose a tipo papuloso. Praticò cura intensa di bioduro di Hg. Nel giugno 1920, preceduta da movimenti involontari degli arti di sinistra, si stabilì da questo lato una emiplegia completa. Praticò nuova cura di bioduro, ottenendone un miglioramento progressivo. Nel 1921 nuova cura mercuriale. Attualmente: paresi del VII di sinistra. Anisocoria. Torpore del riflesso luminoso. Emiparesi residuale a sinistra, dal quale lato vi è lieve ipertonia. Riflessi profondi vivaci. Assenza di disturbi della sensibilità.

CATEGORIA D: *Liquidi cerebro-spinali di infermi affetti da malattie del sistema nervoso, di natura sicuramente non luetica nei quali la reazione del benzoino è risultata positiva.* Totale n. 11 (v. tabella a pag. seg.).

Riferirò brevemente alcuni dati clinici che si riferiscono agli infermi di quest'ultima categoria, facendo presente che nei due primi, la xantocromia del liquido, per quanto lieve, potrebbe, nel concetto degli AA. che proposero la reazione, giustificarne la positività.

Tubercoloma del cervelletto. — G. G., anni 22. Anamnesi negativa circa la lues. Durante il servizio militare fu spesse volte colpito da capogiro ed improvvisa caduta. Questi fatti si presentarono con maggiore insistenza in seguito e la vertigine finì per stabilirsi quasi costante. Si aggiunsero poi fatti febbrili. Obbiettivamente: ipotonia, esagerazione dei riflessi, adiadococinesi, dismetria ed altri fatti cerebellari bilaterali, nistagmo. Puntura lombare: liquido leggermente xantocromico, limpido trasparente. Marcata linfocitosi al conteggio. Reazione di Wassermann sul siero di sangue negativa. Si stabiliscono fatti meningei che conducono all'exitus. Necroscopia: Meningite tubercolare e tubercoloma del cervelletto che occupa quasi la parte centrale dell'organo.

Gliomatosi dei lobi frontali con idrocefalo. — G. G., anni 35. Anamnesi negativa circa la lues. Da qualche anno avvertì diminuzione del visus mentre l'andatura si faceva incerta. Gradatamente si stabilì amaurosi e la paziente si trovò nella impossibilità di mantenere la stazione eretta. Facies inespressiva, capo inclinato all'indietro. Incoordinazione dei movimenti. Disturbi della favella, voce pastosa, lievi fatti demenziali. Reazione di Wassermann sul siero di sangue: —. Puntura lombare: liquido xantocromico e tracce di sangue

N. INFERMITÀ	REAZIONE DI WASSERMANN	REAZIONE DI NONNE APELT.	REAZIONE DI NOGUCHI	REAZIONE DI BOVERI	ELEMENTI CELLULARI (Conteggio alla camera di Fuchs Rosenthal)	REAZIONE DEL BENZOINO COLLOIDALE
1. Tubercoloma del cervelletto e fatti meningei.	sul sangue -	1ª fase: opacamento diffuso.	Dopo la soda si formano numerosi granuli e fiocchi che depositano.	Riduzione completa in 3'	163 elementi per mm³	Positiva - Precipitazione dal tubo 2 all'11.
1. Gliomatosi lobi frontali con idrocefalo.	sul sangue - sul liquor -	1ª fase opacamento intenso.	Abbondanti granuli che precipitano in 6'.	Riduzione dopo 5'	Non eseguito il conteggio per la presenza di elementi del sangue.	Positiva - Precipitazione dal tubo 2 all'11.
1. Mielite diffusa . . .	sul sangue -	1ª fase opacamento diffuso.	Qualche granulo e qualche fiocchetto.	Riduzione dopo 6'	5, 5 p. mm³	Positiva: dal tubo 2 all'8.
1. Id. id.	sul sangue - sul liquor -	1ª fase lieve inalbamento.	Pochi granuli che tendono a depositare	Riduzione in 12'	4, 1 p. mm³	Positiva in tubi 1, 2, 3 e nel tubo 6.
1. Neoplasma delle meningi midollari.	sul sangue -	1ª fase: opacamento leggiero e pochi granuli.	Id. id.	Riduzione in 5'	3, 4 id.	Positiva: dal tubo 2 all'8.
1. Paraplegia spastica famigliare.	sul sangue -	1ª fase negativa	Scarsi granuli con tendenza a depositare.	Riduzione dopo 9'	9, 8 id.	Positiva con precipitazione nei tubi 1, 2 e 3.
1. Degenerazione primitiva combinata delle vie piramidali e cerebellari.	sul sangue - sul liquor -	1ª fase lieve inalbamento.	Id.	Riduzione dopo 6'	9 id.	Positiva con precipitazione nei tubi 2, 3.
1. Degenerazione primitiva dei fasci piramidali.	sul sangue -	1ª fase negativa	Lieve intorbidamento e qualche granulo che deposita.	Riduzione dopo 5'	1, 7 id.	Positiva con precipitazioni nel tubo 3, indi 7, 8, 9.
1. Meningite purul. da otite.	—	1ª fase intorbidamento e precipitazione.	Intorbidamento e deposito abbondante di fiocchi entro 8'	Riduzione dopo 3'	Numerosi globuli di pus niente traccia di sangue.	Positiva nei tubi 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8.
1. Tumore angolo ponto cerebellare in demente precoce.	sul sangue - sul liquor -	1ª fase lieve inalbamento.	Intorbidamento senza granuli o fiocchi.	Riduzione dopo 5'	2 p. mm³	Positiva dal tubo 3 al 10.
1. Neoplasia endocranica: tubercolo.	sul sangue - sul liquor -	1ª fase intorbidamento e numerosi granuli.	Intorbidamento e notevole precipitazione.	Riduzione dopo 3'	—	Positiva dal tubo 3 a 8.

fresco. R. W. sul liquor: —. Reazione del benzoino: positiva. Necroscopia: gliomatosi dei lobi frontali e idrocefalo concomitante.

Mielite diffusa. — F. M., donna di 50 anni. Anamnesi negativa per lues. Da un anno ha incominciato ad avvertire parestesie alle mani, e senso di indebolimento agli arti inferiori. Stazione eretta possibile, per quanto il fattore emozionale non renda equilibrato l'atteggiamento. Romberg: parzialmente positivo. Andatura spastico-atassica. In posizione supina: nessun atteggiamento speciale degli arti. Nell'attività, lieve ipertono nelle masse muscolari dell'arto inferiore sinistro. Masse muscolari dolenti alla pressione diretta. Dolente la pressione dei tronchi nervosi. Allo stimolo plantare si ha tendenza bilaterale all'alluce dorsale. Vivaci i riflessi profondi degli arti sup. ed inf. Da una linea che passa dalla IV costa, in giù, lieve difetto delle sensibilità superficiali. Agli arti sup. è più compromessa la sensibilità termica.

Reazione di Wassermann negativa sul siero di sangue. Reazione del benzoino sul liquor: positiva.

Mielite diffusa. — G. M., donna di 30 anni: anamnesi negativa. Dopo una malattia infettiva febbrile, presentò paresi degli arti inferiori manifestamente a sinistra, dove attualmente i movimenti di flessione e di estensione sono limitati. In posizione supina, si rileva da questo lato un atteggiamento varo equino dei piedi e lieve stato d'ipertonia anche allo stato di riposo. Dolorabilità delle masse muscolari (gemelli e adduttori). Le masse muscolari degli arti inferiori sono di scarso volume rispetto a quelle degli arti superiori. Allo stimolo plantare: alluce dorsale bilaterale, riflessi profondi vivaci agli arti inferiori; normali in quelli superiori; lievi disturbi delle sensibilità superficiali e profonde; necessità di ubbidire subito allo stimolo urinario. *Cutireazione* per la *Tubercolina*: positiva. *Reazione di Wassermann*: negativa sul siero di sangue e negativa sul liquido cefalo rachidiano. Reazione del benzoino positiva.

Neoplasma delle meningi midollari. — M. M., donna di anni 43. La malattia risale al 1917. Ebbe inizio con senso di intormentimento all'arto superiore sinistro; i disturbi si diffusero poi all'arto superiore destro per poi generalizzarsi anche a quelli inferiori. Nel 1920 senso di debolezza all'arto inf. sinistro, indi comparsa di dolori che, dalla regione dorsale della colonna vertebrale si irradiavano verso gli arti superiori. Stazione eretta possibile a gambe divaricate; andatura paretico-atassica. Masse muscolari flaccide allo stato di riposo, entrano in ipertono quando sono in azione. Difetto di stabilizzazione nelle prove indice — naso, calcagno — ginocchio. Allo stimolo plantare, alluce dorsale bilaterale, vivaci i riflessi profondi degli arti sup. e inf. Nessun disturbo di senso agli arti inferiori. Alla regione interna della mano e del terzo inferiore dell'avambraccio a sinistra, lievi disturbi delle sensibilità superficiali, specie di quella termica.

Reazione di Wassermann: negativa sul siero di sangue. Reazione del benzoino sul liquor: positiva.

Paraplegia spastica famigliare. — L. M., donna di anni 47. Ha un fratello affetto da molti anni da una forma uguale alla sua, ma di tipo più grave. La P. nel luglio 1919 avvertì senso di pesantezza e ipotermia alle gambe. Mai dolori nè disturbi di senso; nel maggio 1921 il senso di torpore si estese all'arto superiore destro, mentre, l'arto inferiore dello stesso lato divenne debole. Esaminata nel giugno 1921: nessun atteggiamento speciale degli arti inf., movimenti attivi possibili a sinistra, stazione eretta possibile. Andatura paretico spastica. Allo stimolo plantare: alluce dorsale bilaterale e retrazione dell'arto a destra. Riflessi profondi degli arti, vivaci a destra, normali a sinistra. Alla faccia volare delle mani ed ai due terzi inferiori delle gambe minore squisitezza della sensibilità agli stimoli superficiali, specie termici.

Reazione di Wassermann: negativa sul siero di sangue. Reazione del benzoino: positiva.

Degenerazione primitiva combinata delle vie piramidali e cerebellari. — C. P., anni 35, coniugata. Lues negata, mai segni somatici della medesima, mai aborti, figliolanza sana. Il marito nega lues e sul suo siero di sangue la R. W. ha dato risultato negativo.

Malata da tre anni circa, paresi degli arti inf. con adiadococinesi ed altri fatti tipo cerebellari; disturbi della loquela, nistagmo. Cura mercuriale

senza effetto. Puntura lombare: liquor limpido citrino. R. W. su liquor e sul siero di sangue: negativa. Reazione del benzoino: positiva.

Degenerazione primitiva delle vie piramidali. — A. F., di anni 32. Anamnesi negativa per la lues. Durante l'ultima guerra fu ferito da scheggia di granata al tendine di Achille di destra. Un anno fa comparvero dolori lungo l'arto inf. di questo lato. Scomparsi i dolori, dopo qualche mese avvertì senso graduale di debolezza all'arto inferiore del lato opposto, mentre lungo l'arto sup. omonimo si presentavano parestesie, indi diminuzione della forza. Nulla a carico dei nervi cranici. Forza attiva diminuita agli arti di sinistra dove esiste lieve ipertono delle masse muscolari. Assenza completa di disturbi di senso. Lievissima atrofia dei muscoli della mano sinistra. Lievissima diminuzione di volume nei muscoli della coscia dello stesso lato; riflessi profondi vivaci; plantare: in estensione a sinistra. Fondo dell'occhio normale. R. W. negativa sul siero di sangue. Reazione del benzoino: positiva.

Meningite otogena. — N. P., di anni 14. Anamnesi negativa per lues. Subito dopo un'otite purulenta, insorse mastoidite. Operato, tutto procede normalmente fino al 9° giorno. Improvvisamente, si presenta febbre elevata accompagnata da incoscienza e fatti meningei diffusi. Successivamente si stabilisce emiplegia destra con afasia. La coscienza torna in parte dopo qualche giorno. Residuano i fatti a focolaio. Puntura lombare: liquido torbido, presenza di pus, reazione del benzoino: positiva.

Tumore dell'angolo ponto-cerebellare in demente precoce. — G. S., anni 50. A circa 20 anni, presentò i primi disturbi mentali. Nel 1906 fu ricoverato al Manicomio dove manifestò in prevalenza fatti catonici e negativismo, sitofobia. I disturbi mentali si aggravarono sempre più. Nel 1921 cominciò a presentare latero pulsione verso destra. Sopraggiunsero disturbi a carico della motilità degli arti e regolazione del movimento, più spiccatamente a destra. Alla fine di novembre 1921 si manifestò debolezza del visus che raggiunse in poco tempo l'amaurosi completa. Ipoestesia e ipoalgesia diffusa. Papilla da stasi. Wassermann sul siero di sangue e sul liquor negativa. Reazione del benzoino positiva. Exitus. Alla necroscopia d'importante, va rilevata la presenza di una neoplasia a livello dell'angolo ponto cerebellare di sinistra con compressione notevole della metà sinistra del ponte. All'esame microscopico (colorazioni comuni e colorazione col tricromico di Cajal) si escludono fatti specifici a carico della corteccia, mentre si stabilisce la natura fibro sarcomatosa del neoplasma.

Neoplasia endocranica (tubercolo ?). — M. C., di anni 20. Anamnesi negativa per la lues. Un anno fa soffrì di pleurite essudativa a destra. Guarita, da circa 3 mesi si è presentata cefalea violenta, diffusa, accompagnata da vertigini. Da un mese, si stabilì diminuzione del visus accentuatasi sempre più fino a ridurre la funzione alla sola percezione luminosa. Non fatti a focolaio. Papilla da stasi. Cutireazione positiva. R. di Wassermann negativa sul siero di sangue e sul liquor c. r. Reazione del benzoino positiva.

***

Contrariamente dunque ai dati degli AA. che hanno proposta la reazione e per i quali essa deve ritenersi specifica per le forme di sifilide evolutiva del sistema nervoso, sui liquidi della categoria D): 9 casi, astrazione fatta dai due primi lievemente xantocromici, la reazione del benzoino colloidale è stata positiva, pure trattandosi di forme in cui tanto il reperto clinico, quello sierologico ed in alcuni, quello necroscopico, esclusero la natura luetica dell'affezione.

Da un altro lato, nei liquidi della categoria C) la reazione del benzoino è stata negativa pur trattandosi di forme luetiche del sistema nervoso ad andamento progressivo. Eccezione può esser fatta, per il caso 3° il cui infermo ha praticato ripetute cure.

***

Dopo la pubblicazione della mia prima nota, altri lavori sono apparsi sull'argomento. Questi possono dividersi in due gruppi. Gruppo A) lavori i cui risultati corrispondono ai dati dei proponenti la reazione. B) lavori da cui risultano elementi contro la specificità della reazione. Fra i primi lavori va segnalato quello di Porcelli il quale trova la R. B. positiva in 8 casi di paralisi progressiva, in 6 di tabe dorsale e in 3 casi di lue antica, uno dei quali però senza manifestazioni a carico del sistema nervoso. La trovò negativa in 10 individui apparentemente normali, in 64 luetici senza manifestazioni a carico del sistema nervoso in 2 casi di meningite cerebro spinale e in 2 casi di meningite luetica precoce. Conclude affermando, essere la R. B. un ottimo diagnostico che deve integrare gli altri metodi di indagine biologica.

Obregia e Tomescu, in 80 casi di P. P. trovano la reazione del Benzoino positiva anche là dove la reazione di Pandy e di Nonne Apelt risultano negative. In 10 casi di lue ereditaria la reazione fu debolmente positiva, mentre fu sempre negativa in tutte le malattie mentali, di natura da escludere la lues.

F. Mras studia la reazione del benzoino in un esame comparativo con le altre reazioni: Wassermann, all'oro colloidale, e delle globuline. Esamina 150 liquidi appartenenti a luetici, con o senza manifestazione a carico del sistema nervoso. Nelle forme luetiche, con sintomi a carico del sistema nervoso, trovò un rapporto quasi costante fra R. W. e R. B. tranne in 2 casi (una meningo recidiva e una neuro recidiva in cui la reazione del benzoino fu positiva mentre quella di Wassermann fu negativa.

In 2 casi infine, mentre la R. di W. quella delle globuline e quella di Lange furono negative, la reazione del benzoino fu debolmente positiva: ± Non risulta però dal lavoro, di quali forme morbose si trattasse e se anche clinicamente era da escludersi la lues.

Benveniste, su 70 liquidi c. r. trovò concordanza fra la R. B. e la R. W. in 62 casi. In 8 casi ebbe lieve discordanza ora a favore della R. B. ora a favore della R. W. Mai l'A. ha potuto registrare una R. B. positiva sul liquor di infermi affetti da forme nervose non di origine luetica (meningite tubercolare, sclerosi in placche, encefalite letargica, epilessia, stati demenziali, ecc.). L'A. conclude che la R. del benzoino colloidale è una reazione di controllo e che le 2 reazioni (Wassermann e Benzoino) si completano a vicenda.

Nel secondo gruppo, trova posto il lavoro di Terzani. Quest'A. sulla scorta di 27 osservazioni, stabilisce anzitutto la indipendenza fra R. B., R. W. e Nonne-Apelt. In 3 di questi casi, due di arterio-sclerosi ed uno di meningite purulenta otogenea nei quali la R. W. fu negativa sul siero di sangue, la reazione del benzoino fu invece positiva sul liquor. La stessa reazione fu invece negativa in un caso di emiplegia da trombo arterite luetica. Conclude affermando che dal punto di vista della specificità non si deve aspettare dalla R. B. nessun criterio nuovo, più sicuro o più precoce, delle altre reazioni, quantunque, non si possa negare un certo valore nelle così dette affezioni metasifilitiche.

C. Riddle e R. M. Stewart riferiscono di 100 casi di cui 30 di P. P. e 3 di tabe dorsale con reazione del benzoino positiva. La reazione fu analogamente positiva in 2 casi di sclerosi disseminata e in un caso di demenza secon-

daria a R. W. negativa. La reazione fu invece negativa in due casi di emiplegia luetica.

Henri Dible riferisce di alcuni casi di meningite settica, tumori cerebrali e meningite tubercolare nei quali la reazione del benzoino colloidale sul liquido c. r. fu positiva.

Fanny Warnock, trova la reazione del benzoino positiva in 15 casi su 18 di affezioni non luetiche (non risulta se del sistema nervoso o meno). Ugualmente la trova positiva in un caso di amiotrofia, uno di emiplegia e uno di poliomielite. Va notato però che i risultati di quest'A. vanno accettati con cautela, poichè, a suo dire stesso, spesse volte precipitava anche il 16° tubo o controllo!

P. Marie, H. Bouttier e Iorgoulesco concludono un loro studio sulla R. B. applicata a 105 casi di affezioni neurologiche, affermando la superiorità di tale reazione sulle altre così dette a precipitazione. Riferiscono però di due casi, uno di forma pseudobulbare e l'altro di ipertensione intracranica in cui pure non trattandosi di forme luetiche, la reazione fu positiva, nonchè tre casi di sclerosi in placche nei quali la stessa reazione fu atipica (subpositiva).

Da una comunicazione privata fatta al direttore della clinica dal D. Eskuchen che in Germania si occupa dello studio del liquido cefalo rachidiano, risulta infine che anche quest'A. non ritiene specifica, senza peraltro precisare, la reazione del benzoino colloidale.

***

Dai reperti bibliografici più sopra riassunti, risulta che, concordemente ai dati della mia casistica, anche altri AA. hanno riscontrato, da un lato la negatività della reazione in forme sicuramente luetiche del sistema nervoso e dall'altro, reazione del benzoino positiva in casi in cui clinicamente e sierologicamente era da escludere una forma luetica. Nella mia statistica, si tratta di ben 9 casi su circa un centinaio nei quali la reazione del benzoino è stata positiva, mentre tutto portava ad una diagnosi di forme di natura non luetica.

Essendo deceduto il P. affetto da tumore dell'angolo ponto cerebellare ho potuto esaminare la corteccia cerebrale mentre il tumore veniva studiato presso il locale manicomio. L'esame microscopico della corteccia mi ha permesso di escludere anche dal punto di vista istologico la natura luetica della forma mentale, mentre lo studio del tumore ne stabilì la natura fibro sarcomatosa.

***

Non ho osservato una relazione costante fra intensità delle varie reazioni per le globuline, la linfocitosi del sedimento e la positività della reazione del benzoino. Non di meno, nella categoria D) sonvi alcuni casi in cui le positività di quest'ultima reazione ha coinciso con la positività spiccata della reazione di Nonne Apelt, Noguchi e Boveri. Questa circostanza fa pensare che la R. B. abbia tendenza alla positività là dove per la esistenza di un processo reattivo piuttosto generalizzato del sistema nervoso, si ha la formazione di maggiore quantità di globuline, e forse presenza maggiore di sali, ai quali ultimi è precisamente legata la reazione in parola.

Questa circostanza costituisce una seria obbiezione alla specificità della reazione allo studio. L'inconveniente che ne deriva è meno sensibile dal punto

di vista pratico per talune forme acute sulle quali, molte volte, basta a formulare la diagnosi il solo criterio clinico. Ben diversa è la cosa allorquando le incertezze cliniche impongono l'ausilio del laboratorio allo scopo di stabilire una diagnosi di natura in relazione alla terapia da istituire.

***

I dati da me esposti possono riassumersi nelle seguenti conclusioni:

1) La reazione del benzoino colloidale, non deve ritenersi specifica delle forme luetiche evolutive del sistema nervoso;

2) Può però trovare la sua applicazione quale reazione di orientamento generico, sopratutto nei casi di paralisi progressiva nei quali l'ho trovata costantemente positiva;

3) Non vi è parallelismo fra la reazione del benzoino colloidale, la reazione di Wassermann, le altre reazioni delle globuline e la linfocitosi del liquido cefalo-rachidiano.

***

La tecnica da me seguita fu scrupolosa, tanto più che gli stessi AA. ebbero la cortesia di fornirmi spiegazioni in proposito. Il dubbio che la qualità della resina da me adoperata (resina del Siam della ditta Carlo Erba) potesse influire sulla curva di precipitazione della reazione, mi ha indotto a rivolgermi alla ditta Poulenc di Parigi, dalla quale ricevetti la resina del Sumatra, che nelle indicazioni stesse della ditta serve per la reazione di Guillain-Laroche. Ho avuta l'opportunità di ripetere con questa resina l'esame del liquor del P. affetto da tumore dell'angolo ponto-cerebellare, ed ho ottenuto gli stessi risultati già registrati facendo uso della resina del Siam. Allo scopo però di meglio assicurarmi della identità di comportamento delle due resine, ho praticato in una decina di casi un doppio esame contemporaneo, facendo rispettivamente uso delle due resine. Ho sempre ottenuto risultati paralleli nelle due serie di tubi in esame.

BIBLIOGRAFIA.

DIBLE. H. *The colloidal benzoin reaction in the cerebrospinal fluid.* Lancet, t. CCII, 3 giugno 1922.

FERRARO A. *La reazione del benzoino colloidale sul liquido cefalo-rachidiano.* Policlinico, Sez. pratica, 1922.

MRAS F. *Erfahrungen mit der Reaktion des Kolloidalen benzoreaktion in der Ruckenmarkflüssigkeit.* Dermatologische Wochenschrift, Bd. 74.

P. MARIE, H. BOUTTIER e IORGOULESCO. *La reaction du benjoin colloidal dans 105 cas d'affections neurologiques.* Annales de Médecine, tome XII, n. 4, 1922.

OBREGIA und P. TOMESCU. *Die benzoe Reaktion in der Syphilis nervosa und in der sekundären Syphilis.* Spitalul Ig., 41, n. 11, 1921.

ID., ID. *Die Kolloide Benzoereaktion bei Lues hereditaren und bei nichtspezifischen Geisteskrankheiten.* Spitalul Ig., 41, n. 12, 1921.

PORCELLI R. *Contributo allo studio biologico del liquido cefalo-rachidiano nel corso della sifilide, ecc.* Giorn. Ital. delle Malattie veneree e della pelle, fasc V, 1921.

RIDDEL O. and R. M. STEWART. *A comparative study of three colloidal reactions on the cerebrospinal fluid.* The Journal of Neurology and Psychopathology, vol. II, n. 8, February 1922.

TERZANI. *La reazione del benzoino colloidale sul liquido cefalo-rachidiano.* Rivista critica di Clinica medica, anno XXIII, n. 1 e 2, 1922.

WARNOCK FANNY. *The colloidal benzoin reaction of cerebrospinal fluid.* The Journal of Laboratory and Clinical Medecine. vol. 7, n. 7, 1922.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
diretto dal prof. G. VIOLA

Contributo allo studio dei metodi siero-diagnostici per la lue.

Una nuova reazione di flocculazione.

Dott. ALESSANDRO DALLA VOLTA e dott. PIERO BENEDETTI, assistenti.

NOTA PREVENTIVA.

Le prime ricerche intorno alle proprietà flocculanti dei sieri luetici, condotte nell'intento di istituire una prova siero-diagnostica di tecnica semplicissima e attendibile per il suo valore specifico, risalgono al 1907, quando Fornet e Schereschewsky (1) riuscirono a provocare una precipitazione in forma di anello, mediante la stratificazione di un siero appartenente ad un malato di sifilide recente sopra un siero di soggetto colpito da forma luetica tardiva. Gli AA. annettevano potere antigene al primo siero, azione di anticorpo al secondo. Questa reazione ebbe conferma solo in pochi casi. Nello stesso anno Michaelis (2) ottenne una precipitazione visibile, mescolando un estratto di fegato di feto eredo-luetico con siero di un soggetto sifilitico, mentre altri AA. introdussero per la prima volta gli estratti di organi normali come antigeni per la siero-diagnosi della lue (Landsteiner, Müller e Potzl (3)). Porges e Meier (1908) (4) sostituendo agli estratti di organi una sospensione di lecitina ottennero con sieri luetici un'evidente flocculazione, ma questa prova applicata estesamente non si dimostrò costante nella sua specificità. (Elias, Neubauer, Porges e Salomon (5)).

In progresso di tempo gli studi sperimentali intorno a questi metodi di indagine si sono moltiplicati: delle prove proposte dai vari AA., la maggior parte non trovando possibilità di applicazione pratica, fu abbandonata. Si può asserire che soltanto la reazione di Sachs-Georgi e quella di Meinicke (in ispecie nella sua terza modificazione), hanno avuto la sanzione dei pratici e sono state, come sono tuttora, da molti sistematicamente applicate, sopratutto in confronto con la reazione di Wassermann, della quale non hanno però in alcun modo diminuito il valore clinico.

Tuttavia è indubbio che le ricerche compiute nel campo dei fenomeni di flocculazione e di precipitazione, anche se in gran parte infeconde dal punto di vista dell'applicazione clinica, hanno un notevole valore dottrinale: infatti determinarono un nuovo orientamento degli studi che mirano ad interpretare l'intimo meccanismo delle reazioni immunitarie e sopratutto contribuirono a modificare i concetti intorno alla natura della R. di W., che era considerata fino allora unicamente alla luce della dottrina delle catene laterali.

La letteratura riguardante il nostro argomento è molto ricca, in particolar modo quella riferibile alle siero-reazioni di S.-G. e di M., le sole, come si è detto, che meritino un posto fra i metodi d'indagine di uso quotidiano. Seguendo la proposta del Bruck (6) è possibile raggruppare le numerose rea-

zioni escogitate per la siero-diagnosi della lue per mezzo della flocculazione, secondo tre fondamentali direttive: la prima raccoglie le prove eseguite sopra i sieri luetici con antigeni rappresentati da sostanze chimiche definite: fra queste, oltre a quella accennata di Porges e Meier, notiamo la reazione di Elias e Collaboratori mediante il glicocolato sodico che induce una precipitazione, modificata in seguito da Herman-Perutz per l'aggiunta di colesterina. In un secondo gruppo sono da porre le reazioni che producono la precipitazione della frazione euglobulinica delle proteine seriche: le sostanze adoperate furono l'acqua distillata (reaz. di Klausner), l'acido nitrico, l'acido lattico e l'alcool (metodi di Bruck). Infine nel terzo gruppo vanno annoverate le prove di flocculazione che si ottengono facendo agire sui sieri luetici estratti d'organi. Queste reazioni hanno interesse pratico, in opposizione a quelle sopra indicate ed il favore che hanno incontrato trova nelle ulteriori ricerche degli AA. la sua ragion d'essere: infatti questi hanno potuto stabilire che tali prove di flocculazione differiscono dalla R. di W. più in apparenza che in sostanza.

Già il Moreschi, ed ancora Gay, Michaelis, Liefmann ed altri avevano cercato di dimostrare che il momento fondamentale anche per la R. di W. consiste nella precipitazione di particelle, che non rientrano nei limiti di visibilità; se non che il Jacobstahl (7) applicando con la sua reazione ultramicroscopica, un metodo ottico, riuscì a rendere manifesta la caduta dei granuli nella miscela siero-luetica ed estratti di organi. Nel 1911 Bruck e Hidaka (8) esposero il loro procedimento per rendere visibile macroscopicamente il fenomeno della flocculazione, pur senza intendere di istituire un metodo di indagine clinica: però fu appunto l'osservazione di questi fatti a far ritenere che i metodi escogitati dal Sachs-Georgi e dal Meinicke non si fondano su un principio nuovo.

Ma senza soffermarci ad indicare il grande numero di reazioni proposte dagli AA. (il che esorbiterebbe dai limiti del presente lavoro) quali sono quelle di Hecht, Hirscheld e Klinger, Sachs e Altmann e molte altre, ci limitiamo ad accennare alla semplificazione proposta dal Dold alla prova di S.-G., permettendo così la lettura dei risultati dopo quattro ore e senza agglutinoscopio: la differenza fondamentale fra i due procedimenti consiste nei diversi rapporti quantitativi delle sostanze impiegatevi ed il vantaggio della prova di Dold è costituito più che altro dalla possibilità di rendere visibile la prima fase della reazione (precipitazione), mentre seguendo il procedimento di S.-G. soltanto in secondo tempo si può apprezzarne l'esito, e cioè quando è avvenuta la caduta dei granuli (Poehlmann (9), Strempel (10)).

Recentemente il Kahn (11) propone una prova che richiede la preparazione di un antigene colesterinizzato, ottenuto con metodo originale, e che si manifesta nei sieri intensamente luetici con una flocculazione evidentissima. Così pure un antigene con colesterina ed aggiunto di balsamo del Tolù, indica il Meinicke (12) per la sua nuova reazione, ultimamente consigliata. Il Bruck (13-14) ha esposto d'altra parte un nuovo procedimento, nel quale si usa un estratto di cuore umano, diluito con solfato di sodio al 10 %, e sieri inattivati e centrifugati per venti minuti.

Un'ultima prova che vogliamo ricordare è quella del Vernes (15), che si pratica con sospensioni di pérathinol e con siero di maiale, e consente una determinazione quantitativa delle proprietà flocculanti dei sieri luetici col me-

todo colorimetrico (sifilometria), offrendo la possibilità di seguire nello stesso malato le varie fasi dell'infezione e gli effetti della cura.

***

Nello sperimentare a scopo clinico la tecnica delle siero-reazioni di S.-G. di M., usando come antigene un estratto alcoolico di cuore di cavia, che era stato preparato secondo procedimenti più semplici di quelli generalmente seguiti, ci è occorso di mettere in evidenza un particolare comportarsi dei sieri luetici; questa osservazione ci indusse ad intraprendere uno studio si- [illegible] e diligente per fissare le condizioni essenziali di produzione del fenomeno. Per questa via siamo giunti ad allestire una completa prova di flocculazione per i sieri luetici, che riteniamo di poter brevemente esporre.

Tecnica della reazione. — L'antigene che noi abbiamo impiegato è costituito da un estratto alcoolico di cuore di cavia, preparato nel modo seguente: il miocardio viene ridotto a piccoli frammenti e posto in contatto con alcool comune (95°) nella proporzione di cinque cc. per ogni grammo di cuore e lasciato a temperatura ambiente per un periodo non inferiore ai tre mesi. Il liquido filtrato, perfettamente limpido, viene conservato in ghiacciaia per alcuni mesi e diluito, secondo il suo titolo, al momento dell'uso, con acqua distillata, filtrata e sterilizzata.

La diluizione si esegue aggiungendo all'antigene, nelle proporzioni volute, l'acqua distillata goccia a goccia, facendola scorrere lungo le pareti della provetta. Si ottiene così un liquido opalino, ma trasparente che senz'altro può essere distribuito nei tubi.

La titolazione dell'antigene si pratica per tentativi, usando diversi sieri sicuramente luetici, così da stabilire a quale titolo si ottiene « l'optimum » di reazione, partendo, secondo il criterio che si suole comunemente seguire, dalla diluizione fondamentale 1 : 5. La reazione è riuscita a noi con la massima evidenza diluendo l'antigene nella proporzione di 1 : 6.

I sieri in esame vengono usati nelle prime ventiquattr'ore dalla presa del sangue, limpidi ed esenti da traccie di emoglobina. La loro inattivazione si ottiene portandoli per un quarto d'ora a 56°.

La reazione si esegue in modo assai semplice: a cc. 0.2 di siero inattivato si unisce cc. 0.8 di antigene diluito; si ottiene così una miscela di aspetto torbido, del tutto omogeneo. I tubi, rapidamente agitati, vengono posti in termostato a 37° per 18-24 h., trascorse le quali si procede alla lettura.

A *reazione positiva* si osserva che il liquido da torbido com'era, si presenta perfettamente limpido, mentre al fondo di ogni tubo si nota un agglomeramento di fiocculi che formano una piccola calotta biancastra, e che si sollevano diffondendosi nel mestruo in seguito a scuotimento e si frammentano, se lo scuotimento è energico. Lasciato il tubo a sè, in breve tempo i fiocculi si raccolgono nuovamente al fondo ed il liquido riprende entro qualche ora l'aspetto indicato.

A *reazione negativa* il liquido conserva il suo aspetto torbido, qual'era al momento in cui il siero veniva unito all'antigene, e non si scorgono granuli, neppure di minime dimensioni. Lo scuotimento non porta alcuna modificazione visibile. Come facilmente si comprende è buona regola allestire per ogni

siero in esame i rispettivi controlli in numero di due: il controllo-siero, nel quale l'antigene è sostituito da egual quantità di una diluizione di alcool a 95° in acqua distillata (1 : 6); il controllo-antigene nel quale il siero è sostituito da uguale quantità di soluzione fisiologica al 0.9 %.

Fissati così i vari procedimenti tecnici, al fine di ottenere dalla reazione la massima evidenza di risultati e semplicità di lettura, le nostre ricerche furono rivolte ad applicarla sistematicamente ai sieri che giungono al Laboratorio per essere sottoposti alla R. di W. Questa ci ha fornito così un controllo per stabilire non solo il grado di parallelismo fra questi due metodi d'indagine siero-diagnostica, ma ancora il grado di sensibilità ed il valore della reazione di flocculazione.

Si è costantemente osservato che i sieri in esame hanno dato reazione positiva o negativa, sempre con aspetto tipico, quale sopra è descritto; nè mai si è verificato il caso di risultati dubbi o di difficile interpretazione. *Si è avuta la reazione positiva (flocculazione presente) nei sieri per i quali la R. di W. aveva risposto con la massima positività.* Diedero invece reazione negativa (flocculazione assente) quei sieri per i quali la R. di W. era stata negativa oppure debolmente positiva.

Come si vede, la reazione descritta può rientrare nel gruppo delle prove di flocculazione provocate da estratti d'organi (terzo gruppo secondo Bruck); tuttavia si allontana più o meno da tutte quelle proposte dagli AA. L'unica con la quale presenti qualche analogia è la R. di M., dalla quale però differisce sia per il modo di preparazione dell'antigene, sia perchè la nostra reazione non richiede l'aggiunta in secondo tempo delle soluzioni saline (che il M. adopera per differenziare i flocculi dei sieri sifilitici da quelli dei sieri che non lo sono), in quanto determina la produzione dei flocculi soltanto nei sieri luetici.

***

Il numero di sieri da noi preso in esame non è certo così elevato da consentire l'esposizione d'una statistica probativa. Tuttavia il costante comportamento dei sieri osservati, anche ripetutamente, e dopo intervalli più o meno lunghi di tempo, conferisce alla reazione un certo valore pratico, nè essa è priva di interesse teorico, in quanto permette alcune considerazioni.

Il valore clinico della reazione descritta non può essere ancora, dai nostri risultati, esattamente determinato, sopratutto nei confronti dei procedimenti siero-diagnostici affini, quali la reazione di S.-G. e di M., per citare le più note e largamente applicate; nè siamo in grado a questo proposito di riferire statistiche paragonabili a quelle che in quest'ultimi anni molti AA. hanno compilato nei riguardi delle reazioni sopradette. Per tanto è da rilevarsi che la costanza dei risultati finora ottenuti di fronte a sieri di soggetti sicuramente luetici, rappresenta già un dato di fatto meritevole di una certa attenzione.

Per valutare la sensibilità della reazione, questa, come si è detto, venne eseguita in parallelo con la R. di W., la quale ancor oggi concordemente dagli AA. è considerata il metodo di laboratorio più attendibile e delicato nei riguardi della diagnosi sierologica della lue. Riferendoci così alla R. di W. abbiamo osservato che rispetto ai sieri debolmente positivi per quest'ultima, la

nostra reazione si mostrava inadeguata a svelarne le modificazioni di per sè stesse attenuate oppure in via di attenuazione spontanea o provocata dalla terapia, che la R. di W. pur metteva in evidenza. In ciò la reazione da noi studiata si dimostra (come del resto le altre analoghe ad essa, fondate sui fenomeni di precipitazione o di flocculazione) inferiore alla R. di W. Questo fatto ci sembra imputabile al carattere stesso del complesso fenomenologico che ha come suo ultimo termine la formazione di flocculi, facilmente riconoscibili alla lettura.

Infatti il fenomeno della flocculazione non presenta, almeno all'osservazione diretta, quelle variazioni nella sua intensità, che consentono di costruire attraverso una serie continua di valori intermedi e fra di loro molto ravvicinati, una curva, un estremo della quale esprima la positività conclamata l'estremo opposto invece la negatività assoluta. Se con questo metodo ci sfugge la valutazione di condizioni transitorie proprie di certi sieri, come di quelli appartenenti a soggetti in corso di cura specifica od in uno stato nel quale la lue assume la forma latente, esso d'altra parte ci può offrire il vantaggio di un mezzo siero-diagnostico semplice e sicuro, specialmente in quei sieri nei quali la proprietà deviatrice del complemento non è legata a condizioni immunitarie specifiche, determinate dalla sifilide, ma bensì da stati indipendenti da questa.

I casi venuti alla nostra osservazione, riguardavano soggetti nei quali la infezione luetica aveva colpito organi o sistemi differenti, con lesioni appartenenti sia al periodo secondario che al terziario della malattia (casi di neurosifilide, aortiti aneurismatiche e valvolari, adeniti gommose, gomme del polmone, ecc.). In tutti questi casi la reazione fu nettamente positiva e sempre in pieno accordo con la diagnosi clinica: il che conferisce naturalmente maggior valore alla prova.

La specificità della reazione descritta è provata, oltre che dal suo comportamento in confronto alla R. di W., anche da una serie di ricerche ulteriori da noi eseguite.

Si è osservato che i flocculi, ottenuti da sieri intensamente W.-positivi con l'antigene di cuore di cavia e separati per centrifugazione prolungata dal mestruo limpido, sospesi in soluz. fis. al 0.9 %, così da aversi una specie di emulsione torbida, sottoposti alla prova della deviazione del complemento, erano atti ad inibire interamente l'emolisi di un sistema emolitico completo, costituito da globuli rossi di montone e da ambocettore emolitico antimontone il che equivale a dire che la soppressione dell'azione litica del complemento, è causata dal suo adsorbimento per opera dell'emulsione dei flocculi.

La prova indicata fu condotta col seguente procedimento: l'emulsione dei flocculi fu fatta aggiungendo soluz. fis. in volume eguale a quello del mestruo sottratto e fu impiegata nella quantità di cc. 0.5 per ogni tubo; si aggiunse quindi il complemento (cc. 0.5 della diluiz. 1 : 10) e si portò ogni tubo ad un cc. e mezzo con soluz. fis. al 0.9 %. Dopo un'ora di termostato a 37° si aggiunse il sist. emol. Appariva infatti evidente che non fosse necessario aggiungere nuovo antigene per eseguire la reazione della deviazione del complemento, giacchè si riteneva che la parte attiva dell'antigene fosse contenuta nei flocculi ancora in quella forma che permette di realizzare la prova.

Uguale ricerca fu fatta sopra il mestruo interamente liberato dai fiocculi. Il liquido limpido fu addizionato con cloruro sodico in sostanza, in quantità conveniente per ottenere una perfetta isotonia ed evitare così l'emolisi che si verifica qualora si usi il liquido esente da sale. Questo liquido aggiunto di sale fu trattato come un siero che venga sottoposto alla R. di W. Il risultato ne dimostrò la mancanza di qualsiasi potere di adsorbire il complemento. Identico risultato negativo si è avuto usando lo stesso liquido in confronto con sieri luetici, alla guisa di un antigene aspecifico.

I risultati ottenuti suggerirono una più precisa determinazione dell'affinità particolare dimostrata dai fiocculi; a questa si pervenne ricorrendo all'uso di dosi scalari di emulsione dei fiocculi e si osservò che l'inibizione totale dell'emolisi si poteva ottenere anche con dosi assai piccole, non però inferiori ad un certo valore-limite: per le dosi che stanno al di sotto di questo ultimo, l'inibizione appariva incompleta e tanto meno evidente quanto più piccola era la dose cimentata.

La mancanza di emolisi dovuta alla presenza dei fiocculi poteva essere considerata sotto un duplice aspetto: e precisamente si poteva ritenerla come espressione di un'attività diretta verso il complemento da parte dei fiocculi in toto e analoga a quella del complesso antigene-reagine luetiche, dimostrabile mediante la R. di W., oppure come espressione di un potere anticomplementare da riferirsi alla sola frazione antigene, che nei fiocculi è rappresentata. È noto infatti che gli estratti alcoolici di organi, per il loro contenuto lipoideo manifestano, a lato di un potere emolitico, la proprietà di fissare il complemento, impedendone così ogni azione litica. Per escludere tale possibilità, l'antigene fu rigorosamente titolato e si è potuto stabilire che le dosi usate nelle esperienze precedenti possedevano un potere emolitico assai alto e prevalente su quello anticomplementare, così da ottenersi costantemente una rapida e totale emolisi.

Un altro argomento in favore del potere di adsorbimento del complemento attribuibile ai fiocculi si deduce considerando che in una serie di tubi contenenti dosi progressivamente decrescenti di emulsione di fiocculi si manifesta una evidente per quanto incompleta inibizione, ancora ad una dose nella quale indubbiamente l'antigene di per sè solo non sarebbe in grado di mostrare un'attività anticomplementare apprezzabile; d'altra parte queste dosi assai piccole di fiocculi consentono necessariamente un lieve grado di emolisi per il loro insufficiente contenuto di corpi atti a deviare il complemento. *In base a quanto si è esposto, è quindi da ritenersi dimostrata una particolare affinità verso il complemento per i fiocculi ottenuti dal contatto di sieri luetici con l'estratto di cuore di cavia.*

***

I risultati da noi ottenuti e brevemente commentati, conducono ad affrontare il problema della natura e del significato dei corpi ottenuti nei sieri W. positivi, mediante la prova di flocculazione.

La conoscenza delle reazioni già proposte dagli AA. ed appartenenti allo stesso gruppo di prove siero-diagnostiche, e specialmente di quella del Meinicke ci ha indotto a sperimentare il comportamento dei fiocculi ottenuti col

procedimento descritto, di fronte alle soluzioni cloro-sodiche. Il Meinicke (16-17) infatti mediante estratti alcoolici di organi, diluiti in acqua distillata, ha potuto determinare in tutti i sieri, sieno essi luetici o non luetici, la formazione di flocculi dotati di un grado diverso di resistenza di fronte a varie concentrazioni di sale in acqua distillata. La specificità della reazione per la sifilide consiste nel fatto che i flocculi ottenuti da sieri di soggetti luetici, mostrano una resistenza assai maggiore che non quella dei sieri non sifilitici, tanto da persistere immutati, anche se sottoposti all'azione prolungata di soluzioni cloro-sodiche, sia pure di elevata concentrazione (10 %). Analogamente si è provata la resistenza dei flocculi da noi ottenuti con l'antigene di cuore di cavia dai sieri luetici e si è dimostrato che, anche dopo due ore di termostato (37°) dall'aggiunta in volumi uguali di soluzioni cloro-sodiche, variamente concentrate (2-10 %), l'integrità dei flocculi è perfettamente conservata, come pure lo stato di limpidezza del liquido che li contiene. Seguendo la concezione di Meinicke infatti, tale comportamento dei flocculi di fronte alle soluzioni saline, verrebbe a svelare la specificità della reazione.

In riguardo alla natura dei flocculi, dobbiamo considerare le concezioni che oggidì si vanno formando intorno al nostro argomento. Le opinioni degli A.A., nello studio dei fenomeni immunitari in genere, si orientano verso un indirizzo prevalentemente fisico-chimico, sopratutto da quando le prove di flocculazione (quali la S.-G. e la Meinicke) e quelle di precipitazione (quali la prova di Lange e le altre reazioni colloidali) si sono prestate assai bene per dimostrare, con la comparsa di fenomeni di facile rilievo all'osservazione, modificazioni biologiche dei liquidi organici presi in esame.

Fin dal 1908 Porges e Meier tentarono di spiegare il fatto della flocculazione, ammettendo un minor grado di stabilità nelle proteine dei sieri luetici. Tale interpretazione venne meno quando il Meinicke dieci anni dopo istituì la dottrina che va sotto il suo nome, fondata sulla « Lipoidbindungsreaktion », interpretando la formazione dei flocculi come una combinazione chimica delle sostanze lipoidee dell'estratto alcoolico con le globuline seriche. In quest'ultimo periodo, le ricerche condotte da diversi AA. (Scheer (18), Niederhoff (19), Epstein e Paul (20)) hanno stabilito che i flocculi ottenuti con la prova di Meinicke, essendo per massima parte etere- ed alcool-solubili, contengono scarsissima quantità di corpi proteici, così da doversi considerare i flocculi in gran parte costituiti da sostanze derivanti dall'estratto di organi adoperato; nello stesso senso parla il fatto che, con minime quantità di siero luetico, si ottiene un precipitato abbondante (Bauer e Nyiri (21)). Scheer infatti conclude, in seguito ad esperienze chimiche, per la natura prevalentemente lipoidea dei flocculi (lipoidi dell'estratto) ed in piccola parte globulinica (globuline del siero).

Epstein e Paul cercarono di interpretare i fenomeni in questione dal punto di vista esclusivamente elettro-colloidale, prescindendo dai fattori biologici: a questi invece dà la massima importanza il Wassermann (22-23), nei suoi lavori più recenti. Egli si oppone recisamente alla concezione di Lange (24), quando questi cerca d'interpretare il meccanismo della R. di W. sulla base di fattori di natura strettamente fisico-chimica, bene applicabili invece alle reazioni dell'oro colloidale e della gomma-mastice. Il Wassermann infatti pone in prima linea il carattere biologico dell'unione fra l'antigene e gli anti-

corpi del siero luetico. Tale unione si esplica fra i lipoidi dell'estratto alcoolico di organo (lipoido-antigene) ed i lipoidi del siero (lipoido-ambocettore o « sostanza di Wassermann »). Così si ottiene « l'aggregato di Wassermann », dotato di reversibilità.

Nulla si oppone a che i risultati da noi ottenuti trovino adeguata interpretazione nelle opinioni degli AA. sovra accennate.

Se si considera da un lato il procedimento semplicissimo che conduce alla formazione dei fiocculi nei sieri luetici mediante il nostro antigene; dall'altro la possibilità di ottenere coi fiocculi emulsionati in soluz. fis. la fissazione totale del complemento; infine la perdita di ogni attività verso il complemento da parte del mestruo limpido del tutto liberato dai fiocculi che conteneva in sospensione, le ricerche da noi eseguite potrebbero assumere il significato di una dimostrazione sperimentale dei concetti oggidì dominanti. Infatti esse consentono di ottenere mediante il contatto fra l'antigene e le reagine luetiche, i corpi (specifici per i sieri dei sifilitici) che dovrebbero possedere il carattere dell'« aggregato di Wassermann », considerato come un prodotto di processi essenzialmente di ordine biologico, i quali conducono alle profonde modificazioni di ordine fisico-chimico, tali da rendersi manifeste mediante gli appariscenti fenomeni della flocculazione.

Passando, infine, dalle considerazioni dottrinali, ad esaminare l'interesse clinico della reazione da noi proposta si deve riconoscere che essa, per quanto finora limitatamente applicata, presenta nella semplicità della tecnica di allestimento, nella piccola quantità di siero che richiede, nella facilità di preparazione dell'antigene, infine nella rapidità e chiarezza della lettura, altrettanti vantaggi che la rendono meritevole di essere ulteriormente studiata.

Raccogliamo nella tabella seguente i risultati finora ottenuti, in un primo gruppo di sieri, eseguendo la reazione descritta in via parallela con la reazione di Wassermann:

Sieri esaminati N. 152.

SIERI	ESITO REAZ. DI FLOCCULAZIONE	
	Positivo (+)	Negativo (—)
W. - Positivi 42	42	—
W. - Negativi 99	—	99
W. - Dubbii e deboli . 11 (1)	—	11

(1) Lievi e lievissime inibizioni dell'emolisi soltanto a dosi massimali d'antigene e non per tutti gli antigeni di volta in volta adoperati.

RIASSUNTO.

Gli AA. hanno potuto istituire un metodo siero-diagnostico per la lue, mediante una prova di flocculazione. L'antigene è un estratto alcoolico di cuore di cavia (preparato secondo un procedimento originale) che viene diluito in acqua distillata secondo il titolo e cimentato nella dose di cc. 0.8 contro cc. 0.2 di siero inattivato per un quarto d'ora a 56°.

I sieri di malati di sifilide (secondaria e terziaria), che danno una R. di W. manifestamente positiva, reagiscono con la formazione di fiocculi, bene appariscenti a visione diretta, entro un periodo di tempo di 12-18 h. alla temperatura di 37°. I sieri non sifilitici o che rispondono debolmente oppure in modo dubbio alla R. di W., non danno flocculazione, ma conservano lieve intorbidamento omogeneo.

BIBLIOGRAFIA

1. FORNET u. SCHERESCHWSKY. Muench. med. Woch., 1907, 30.
2. MICHAELIS. Berl. kl. Woch., 1907, 51.
3. LANDSTEINER, MÜLLER u. PÖTZL. Wien. Kl. Woch., 1907, 50.
4. PORGES u. MEIER. Berl. kl. Woch., 1908, 15.
5. ELIAS, NEUBAUER, PORGES u. SALOMON. Wien. kl. Woch., 1908 18.
6. BRUCK. Deut. med. Woch., 1922, 25.
7. JACOBSTAHL. Zschr. f. Immun. Forsch., 1911.
8. BRUCK u. HIDAKA. Ibidem, 1911.
9. POEHLMANN. Muench. med. Woch., 1921, 42.
10. STREMPEL. Muench. med. Woch., 1922, 3.
11. KAHN. Journal Am. med. Ass. Chicago, 1922, 22.
12. MEINICKE. Deut. med. Woch., 1922, 12.
13. BRUCK. Ibidem, 1922, 25.
14. ID. Klin. Woch., 1922, 33.
15. VERNES. Presse méd., 1919, 34.
16. MEINICKE. Zschr. f. Immun. Forsch., 1918.
17. ID. Ibidem, 1920.
18. SCHEER. Muench. med. Woch., 1921, 2.
19. NIEDERHOFF. Ibidem, 1921, 11.
20. EPSTEIN u. PAUL. Arch. f. Hyg., 90, h. 3.
21. BAUER u. NYIRI. Wien. klin. Woch., 1921, 35.
22. WASSERMANN. Berl. klin. Woch., 1921, 9.
23. ID. Ibidem, 1921, 14.
24. LANGE. Ibidem, 1921, 14.

Bologna, 7 gennaio 1923.

RIVISTA SINTETICA.

CLINICA NEURO-PSICHIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA (1).
Direttore: Prof. G. MINGAZZINI

La terapia febbrile ed infettiva della demenza paralitica e di altre malattie da spirocheti

Rivista sintetico-critica e contributo clinico

per il dott. GIUSEPPE SANTANGELO, assistente.

Se dare un giudizio su di un nuovo metodo curativo è difficile per ogni malattia, lo è ancora più in quelle che, come la demenza paralitica, presentano non raramente remissioni spontanee. È ben noto come queste remissioni nella demenza paralitica possano andare tanto oltre da permettere per un certo tempo il ritorno alle proprie occupazioni; talchè in virtù di questa osservazione da alcuni AA. si è ammesso che il processo cerebrale della paralisi progressiva sia anche capace di retrocedere.

(1) Le osservazioni cliniche riferite nel presente lavoro sono state fatte nella Clinica psichiatrica dell'Università di Vienna, diretta dal prof. Wagner v. Jauregg.

Ogni nuova terapia della demenza paralitica può essere giudicata pertanto solo tenendo conto della percentuale di remissioni che essa è capace di apportare su un determinato numero di pazienti trattati; e della durata di queste remissioni. Ma poichè non sempre questo lavoro critico è stato fatto, da circa un decennio si assiste al fallimento di molte terapie, introdotte con speranza di sicuro successo. Ciò ha generato particolarmente in Italia un certo scetticismo contro ogni terapia che avesse carattere di specificità, talchè nella maggior parte dei Manicomi provinciali tuttora ci si limita ad una semplice cura sintomatica.

Avendo avuto occasione di seguire nella Clinica del prof. Wagner a Vienna numerosi casi di demenza paralitica, di tabe ecc. e di convincermi della reale efficacia della fibroterapia nel trattamento di queste forme morbose, mi propongo in questa nota di illustrare (citando anche qualche caso clinico più saliente) i metodi più in uso ed i risultati abbastanza lusinghieri che sono stati finora ottenuti, nella speranza che anche in Italia il metodo possa essere presto ampiamente sperimentato e diffuso.

I primi tentativi di terapia specifica rimontano alla scoperta di Nouguchi della natura luetica della malattia, talchè, sebbene fosse nota da tempo la scarsa azione delle cure iodiche e mercuriali, con trattamenti intensi e ripetuti, si riuscirono ad ottenere talvolta con questi farmaci dei miglioramenti, ma essi erano sempre incompleti e di brevissima durata.

Nuove speranze furono sollevate dalla introduzione del salvarsan nella terapia della sifilide; ma anche quì seguì una disillusione specie per l'incostanza dei risultati; il metodo però non è stato subito abbandonato bensì è stato oggetto di numerose modificazioni con la speranza sempre di migliori risultati.

Poichè l'abituale applicazione intravenosa di preparati salvarsanici non dava risultati apprezzabili, si cominciò anzitutto ad aumentare la quantità della sostanza iniettata (Plaut, Weichbrodt, ecc.).

In seguito, essendo risultato dalle ricerche di diversi AA. (Iggersheim, Itami, Krüger, Weichbrodt, ecc.) che il salvarsan iniettato per via endovenosa si deponeva specialmente nei «depositi naturali», fegato, reni, milza e muscoli, e non nel cervello, si consigliò di portare i preparati salvarsanici in intimo contatto con i tessuti cerebrali.

Si provò prima ad iniettare il salvarsan intraarteriosamente per l'arteria carotide interna (Enderlen e Knauer) in modo da evitare il deposito negli altri organi.

Altri preferirono la via endolombare: Gennerich discioglie il salvarsan (1-2 mgr.) nel liquor ottenuto con la puntura lombare, indi inietta questo stesso liquor nel sacco durale. Egli prosegue questo trattamento per anni ed è arrivato a fare fino a 30-40 iniezioni intralombari.

Swift ed Ellis in America hanno usato una tecnica alquanto diversa. Essi praticano prima un'iniezione intravenosa di salvarsan, dopo 10 minuti tolgono allo stesso paziente una certa quantità di sangue da una vena del braccio. Il siero di questo sangue viene il giorno seguente riscaldato a 56° e diluito con soluzione fisiologica, indi iniettato intraduralmente ai pazienti.

Per quanto riguarda il valore di questo metodo le esperienze di controllo fatte da Schacherl nell'Ambulatorio della Clinica del Wagner portano alla conclusione che «la terapia salvarsanica endolombare deve considerarsi come

un mezzo che è solo atto a fissare i risultati ottenuti, ma che offre molti pericoli onde può trovare applicazione soltanto là dove tutti gli altri metodi sono falliti ».

Oltre a ciò Dercum e Early riferiscono che la iniezione intradurale di solo siero ha la stessa azione, ed infine Gilpin e Carly hanno dimostrato che anche senza iniezioni di siero la stessa azione poteva essere ottenuta con punture lombari ripetute e con abbondanti sottrazioni di liquor. Dercum applica anzi esclusivamente questo metodo nella cura della demenza paralitica che egli chiama drenaggio spinale, unitamente al salvarsan e al mercurio somministrato per le vie ordinarie.

Sempre con l'idea di portare il salvarsan in intimo e diretto contatto col tessuto nervoso, si è arrivati, come ben dice il Nonne, ad un vero « furore terapeutico ». Così esso è stato iniettato intracranialmente previa trapanazione (Sicard-Reilly) o per la fessura sfenoidale (Beriel-Durand); sotto l'aracnoide (Levaditi e Marie), intraventricolarmente (Hammond e Scarpe).

Un giudizio sintetico sui risultati ottenuti con la terapia salvarsanica è stato espresso dal Meyer che in un grosso referate conclude affermando che « il risultato è ancora più piccolo di quello che è riferito nelle comunicazioni degli AA ».

Effimeri successi si sono ottenuti anche con l'uso dei nuovi preparati salvarsanici: Neo-Salvarsan; Sulfoxylat; Silbersalvarsan; Neosilbersalvarsan (Weichbrodt).

Anche senza risultati sono rimasti i tentativi di cura con il cosidetto « preparato Bayer 205 » (Weichbrodt) o con le iniezioni endovenose o endolombari di tripanbleu proposto da Goldmann sulla base di ricerche sperimentali.

L'insuccesso della chemioterapia specifica costrinse gli AA. a ricercare altri mezzi i quali potessero portare a risultati migliori; è sorta così, specie per opera del Wagner, un'altra terapia, detta terapia febbrile e rispettivamente terapia infettiva.

Se si volesse risalire allo sviluppo storico e con ciò anche ai fondamenti di questa terapia adottata sistematicamente solo da pochi anni, dovremmo risalire nientemeno che ai tempi di Ippocrate e di Galeno.

Nella antica letteratura, infatti, si trovano frequenti comunicazioni sull'azione del tifo, del colera, dell'eresipela, della malaria e degli esantemi acuti nelle psicosi. Ma soltanto il Wagner in un lavoro scritto nel 1887 « sull'influenza delle malattie febbrili sulle psicosi », sulla base delle osservazioni proprie e di quelle esistenti nella letteratura è stato il primo a domandarsi se il rapporto tra la malattia febbrile e la guarigione o il miglioramento della psicosi fosse un fatto solo accidentale.

Anche il Mayer nel 1877, poco dopo del Wagner, partendo da tali osservazioni consigliò di praticare delle frizioni di sali di tartaro emetico nella regione della grossa fontanella e di lasciare sviluppare la suppurazione che in tal modo si produceva per 2-3 mesi; si ottenevano spesso con tale procedimento dei risultati favorevoli.

Quasi tutti gli autori (Bach, Schlager, Flemming, Kraft-Ebing, Pick, ecc.) confermarono poco dopo l'influenza favorevole delle malattie decorrenti con temperature elevate sulle psicosi. Mentre sulle azioni di altre malattie infettive non accompagnate da febbre, ed in ispecie del colera, l'opinione degli autori è rimasta divisa (Fischer, Pick e Santangelo-Speto, altri riferiscono

casi influenzati favorevolmente dal colera; Griesinger dice di non avere mai questo osservato).

Anche nella letteratura successiva a quell'epoca si trovano frequenti comunicazioni sull'azione dei processi morbosi sul decorso della demenza paralitica in ispecie. Le foruncolosi ed i flemmoni sono, come è facilmente comprensibile le malattie che più frequentemente si presentano nel decorso della paralisi progressiva; Marchand, Schüle, ecc., riferiscono appunto su remissioni durate diversi anni le quali si erano presentate dopo eresipele gravi o a gravi ascessi.

Un caso caratteristico è riferito da Halbau; in seguito ad un flemmone del piede nel quale la febbre era durata 24 giorni, l'A. ha notato un miglioramento notevole dei sintomi di demenza paralitica, il quale si è mantenuto per diversi anni.

Nel 1913 Romby ha riferito sopra quattro casi di demenza paralitica nei quali ha osservato un notevole miglioramento in seguito a ferite purulente ad ascessi.

Negli ultimi anni gli AA. americani (Hanson e Ogilivie) hanno richiamato ancora l'attenzione sull'influenza favorevole della eresipela e della foruncolosi sul decorso della demenza paralitica.

Remissioni successive ad altre malattie sono state anche riferite da Nasse dopo il vajuolo; da Schlager dopo la polmonite; da Rosemblum dopo il tifo esantematico.

Mentre queste osservazioni sono rimaste dei semplici contributi isolati il Wagner invece è andato dal 1887 in poi via via sviluppando le conclusioni a cui era venuto nel suo primo lavoro. Egli ha cercato di introdurre nella terapia della psicosi il mezzo di guarigione naturale che la natura ci fornisce nei processi febbrili; in altre parole egli ha ritenuto che la produzione artificiale di una malattia febbrile potesse rappresentare un agente terapeutico.

La scelta di una malattia provocabile facilmente, non contagiosa, e che malgrado le temperature febbrili fosse facilmente guaribile non era certo facile; tanto più che in quel tempo la tecnica delle infezioni artificiali ed in special modo la possibilità di portare queste poi a guarigione rapidamente non era sufficientemente sviluppata. Il Wagner per superare queste difficoltà, partendo dal concetto che l'agente comune a tutte le malattie febbrili è la febbre, scelse invece della terapia infettiva la terapia febbrile.

Egli adoperò come provocatore della febbre la tubercolina di Koch ed iniziò nel 1890 il trattamento delle psicosi in genere prima e poco dopo della demenza paralitica.

La tecnica che consiglia in questo trattamento è la seguente:

Si comincia ad iniettare quantità minime di tubercolina di Koch (0,001) per provare se l'individuo è libero di focolai latenti di tubercolosi che potrebbero essere svegliati, talchè se il paziente febbricita anche con 0,001 è preferibile non insistere in questo metodo di cura. Soltanto dopo avere esclusa questa ipersensibilità si inizia l'iniezione curativa di 0,01. Indi si aumenta la dose secondo lo schema seguente: raddoppiamento della dose fino al manifestarsi della febbre; se questa raggiunge i 38° si aumenta solo di una volta e mezzo, se raggiunge i 38,5 di una volta e un quarto, nelle temperature più elevate si ripete sempre questa ultima dose. Le iniezioni si praticano in genere ogni due giorni sotto la cute della regione dorsale. La temperatura del

paziente deve essere misurata ogni tre ore; la febbre si presenta per lo più due ore dopo l'iniezione ma talvolta anche nel giorno successivo, ed in genere dura qualche ora. I pazienti si lasciano febbricitare 10 o 12 volte. Se l'elevazione febbrile è modica lo stato generale dei pazienti è poco alterato; se la febbre è elevata i pazienti si lamentano di senso di sete, di perdita dell'appetito, ecc., disturbi però che presto scompaiono.

Contemporaneamente alla cura tubercolinica si può praticare anche la cura mercuriale con frizioni o con preparati iniettabili. Sui risultati della terapia tubercolinica il Wagner riferì per la prima volta nel 1909 nel Congresso Internazionale di Medicina. Secondo l'A. si può ricavare un miglioramento in più della metà dei casi trattati. In non pochi di questi può essere raggiunta una remissione così completa che si può arrivare al perfetto ripristino della capacità lavorativa. Queste remissioni in alcuni casi sono durevoli, in altri si presentano peggioramenti i quali però possono essere evitati ripetendo la cura ogni sei mesi.

Degno di nota è il fatto che, dei paralitici, dei quali il Wagner riferì fin dal 1909, alcuni vivono ancora oggi e sono completamente capaci di lavorare. Anche il Pilez nel 1911 ha riferito sopra 86 casi trattati con il metodo tubercolinico: di questi, 23 furono restituiti al lavoro. Secondo la statistica di Pilez il miglioramento raggiunge il 60 % dei casi trattati.

Nel 1913 il Fischer a Praga ed il Donath a Budapest, hanno proposto di sostituire alla tubercolina il nucleinato di sodio. Questi autori partivano da un concetto alquanto diverso da quello del Wagner: anzitutto essi hanno fatto rilevare che il decorso della demenza paralitica è influenzato più favorevolmente da quei processi che erano connessi a lunghe e durevoli suppurazioni diffuse. Nel tifo addominale invece, il quale si presenta spesso nei Manicomi in forma di piccole epidemie, non si ha mai alcuna remissione dei sintomi della paralisi. Da questa osservazione ne concludono che poichè tanto nel tifo che nei processi febbrili si presenta una febbre alta che dura a lungo, non può certo essere la febbre il movente della remissione, ma questo deve essere ricercato in altri fattori e precisamente in ciò che distingue i processi settici dal tifo.

Questo momento, secondo gli AA., ci è dato dal reperto del sangue. Infatti mentre nel tifo si ha sempre una leucopenia, nei processi settici si ha invece una leucocitosi; è sembrato quindi probabile agli AA. che la leucocitosi del sangue ed i processi con essa concomitanti rappresenti l'agente del miglioramento.

Per la produzione di questa leucocitosi essi si sono serviti del nucleinato di sodio, adoperando la tecnica seguente:

Si comincia ad inoculare 25 centigr. di una soluzione acquosa al 10 % di acido nucleinico. Dopo circa un'ora si presenta localmente nel punto della iniezione una infiammazione della pelle e dopo 10-20 ore una notevole leucocitosi del sangue. Se il numero dei leucociti ritorna al normale si torna ad iniettare il nucleinato di sodio a dosi crescenti: dapprima mezzo grammo, poi crescendo fino a 1,50, 2 gr. per dose. Quest'ultima dose si continua ad iniettare per lungo tempo. La distanza fra le singole iniezioni non è esattamente precisabile, per lo più queste si praticano ogni 3-5 giorni. In certi casi la leucocitosi può essere accompagnata da elevazione febbrile che può raggiungere i 38,5. Talvolta nel punto della iniezione si può manifestare un

forte arrossamento, dolenzia e gonfiore della cute, questo non ha alcuna importanza anche se è simile ad un'eresipela.

Il numero delle iniezioni da praticarsi in un periodo di cura è molto vario; in genere non se ne fanno mai meno di 20.

Con questo metodo gli AA. affermano di avere ottenuto anche il 60 % circa di remissioni. Tanto la tubercolina che il nucleinato di sodio mostrerebbero quindi la stessa efficacia; però secondo Fischer, pur essendo l'efficacia pressochè eguale, bisogna sempre preferire il traattamento con l'acido nucleinico che è una sostanza perfettamente innocua; mentre la tubercolina è sempre un veleno che può essere molto dannosa nei casi nei quali esista nell'organismo un focolaio tubercolare: inoltre l'esperienza clinica, le ricerche con la reazione di Pirquet e di Calmette, ed infine l'anatomia patologica insegna che proprio i dementi paralitici sono poco immunizzati contro la tubercolosi. Tutti questi dati tendono quindi a limitare l'uso della terapia tubercolinica.

Dai risultati ottenuti con la nucleino-terapia il Fischer ne deduce che la azione favorevole dei processi settici è dovuta alla leucocitosi, e i risultati analoghi ottenuti con la tubercolina l'inducono a ritenere che anche in questa forma di terapia la leucocitosi provocata è il fattore principale. L'interpretazione del meccanismo o meglio del chemismo di questa azione favorevole è molto incerta; secondo l'Autore potrebbe trattarsi anche non di un'azione diretta dei leucociti, bensì di altri processi concomitanti alla leucocitosi o che a questa seguono; poichè potrebbe essere anche probabile che con la distruzione dei leucociti si liberassero dei fermenti che spiegherebbero poi l'azione benefica.

Una forte leucocitosi si può ricavare anche con l'uso del Natrium Cinamylicum (Merck). Si praticano iniezioni sottocutanee di questa sostanza da 2 a 15 cmc. Si ottiene una forte reazione locale, la temperatura si eleva notevolmente, e parallelamente a questo aumento si ha una forte leucocitosi del sangue. Il polso sale da 90 a 120.

Pilez consiglia di adoperare questo metodo che gli ha dato buoni risultati in un caso che non reagì per la seconda volta alla cura tubercolinica, mentre dopo l'uso di questo preparato si presentò una remissione duratura.

Il Wagner da parte sua propose in seguito (1913) come mezzo febbrile l'uso dello strepto- e dello stafilo vaccino.

Le iniezioni si praticano sottocute ad intervallo di una settimana e con dosi crescenti; per gli stafilococchi 10, 25, 50, 100, 200, 500, 1000 milioni per dose, per gli streptococchi 1, 2, 4, 6, 8, 10 milioni per dose. La reazione febbrile è scarsa come nelle cure con la tubercolina, per lo più si raggiungono i 38° di temperatura. Il miglioramento si inizia alcune settimane dopo la fine della terapia.

Il Dölken come mezzo febbrile, invece, propose il vaccino preparato con il bacillo piocianeo, Friellender, il tifo-vaccino.

Talchè, riassumendo dopo lunghi anni di ricerche all'inizio del 1917, gli agenti produttori della febbre per il trattamento febbrile della demenza paralitica potevano essere riassunti in tre gruppi:

1) sostanze non derivate dai microrganismi (nucleinato di sodio, natrium-cinamylicum, albumose, ecc.);

2) sostanze derivate dai microrganismi (tubercolina, stafilo e strepto-vaccino, tifo-vaccino);

3) la malattia infettiva in sè stessa.

Il Wagner dall'analisi dei risultati fino allora ottenuti si convinse che l'agente più attivo di tutti fosse la infezione di per sè stessa, talchè egli fu indotto ad abbandonare i precedenti metodi (terapia febbrile) e ad applicare soltanto la terapia infettiva.

Per la facilità dell'innesto e per evitare il pericolo del contagio egli preferì scegliere il plasmodio della malaria terzana come agente di infezione. Nella letteratura medica esistevano già alcune comunicazioni sull'azione della malaria nelle psicosi.

La più antica rimonta all'anno 1848 nel lavoro del Koster: « Quomodo in insaniam valeat febris intermittens ». Su 24 casi questo A. potè osservare 7 guarigioni e 7 miglioramenti; una seconda comunicazione dello Schröder nel 1863, dove l'A. riferisce del miglioramento di alcuni pazzi osservato successivamente a febbri intermittenti. Nasse su 67 casi di malattie mentali varie parla di due complete guarigioni, di tre durevoli miglioramenti e di 26 favorevoli evoluzioni in seguito alle febbri intermittenti.

Però accanto a questa influenza favorevole alcuni AA. invece hanno citato esempi di psicosi che si sono manifestate durante od in seguito ad un attacco malarico acuto (Kraepelin, Kraft-Ebing, Ziemann). Secondo una comunicazione recente (1920) di Travaglino alla malaria, spesso seguono facilmente disturbi psichici che l'A. caratterizza come « degenerative gevoelstean psycose » o « emotionelle psycose ».

Nel luglio 1917 il Wagner iniettò per la prima volta il plasmodio della terzana ad un paralitico. La tecnica primitiva dell'infezione fu la seguente: Dalla vena del braccio di un malarico in accesso febbrile fu aspirata con una siringa una certa quantità di sangue; indi rapidamente, per evitare la coagulazione, questo fu inoculato sotto la cute del dorso di un paralitico. Da questo paziente furono in seguito infettati 8 paralitici sempre con lo stesso stipite di passaggio che veniva così trapiantato da uomo ad uomo. E poichè dei nove paralitici trattati molti migliorarono, nell'autunno del 1919 il Wagner ha cominciato ad adoperare questo metodo in grandi proporzioni; mentre nello stesso tempo esso veniva pure sperimentato da numerosi altri AA. (Weygandt, Kirschbaum, Weichbrodt, Plaut, Kirschner).

Adoperando la tecnica consigliata dal Wagner dopo un periodo di incubazione che oscilla da 6 a 31 giorni durante i quali si possono avere sintomi prodromici, quali cefalea transitoria ed elevazione della temperatura fino a 38°, si manifestano gli accessi malarici i quali decorrono parte con il tipo della terzana, parte con il tipo della quotidiana, in modo tipico con brivido, sudore e temperatura elevata fino a 40-41°. Dopo circa otto accessi febbrili la malaria viene interrotta somministrando ogni tre giorni un grammo di chinino e dopo la fine degli accessi febbrili si continua per 15 giorni la cura chininica alla dose di 50 cgr. pro die. Contemporaneamente si inizia una cura di iniezioni endovenose di Neosalvarsan, che si praticano nell'intervallo di una per settimana.

La tecnica primitiva di infezione con la quale il Wagner iniziò le sue ricerche fu in seguito modificata, specie per potere ottenere una maggiore corrispondenza nella durata del periodo di incubazione. Esso, come ho accen-

nato, è molto variabile (da 6 a 31 giorni, secondo Wagner, da 12 a 15 secondo Mulheus, Weygandt, Kischbaum, da 12 a 15 secondo Nonne). Questa variabilità, secondo le ricerche di Grham, Smith, Döer e Kirchner, è dovuta non solo all'accomodazione del parassita nel sangue ed al numero dei parassiti inoculati, ma principalmente alla tecnica della inoculazione. Quando noi inoculiamo sotto cute il parassita endoglobulare, che come è noto può svilupparsi soltanto nel lume vasale, la probabilità della infezione dipende in questo caso soltanto dal numero dei plasmodii che casualmente nel momento della inoculazione penetrano nei vasi.

Per ovviare a tale inconveniente, nella clinica di Wagner si associa all'inoculazione la scarificazione della cute in corrispondenza del punto che è stata sede della inoculazione e su di essa si cosparge anche del sangue malarico; in tal guisa si aprono al parassita artificialmente numerose porte d'entrata. Gerstmann inoltre ha consigliato recentemente di inoculare nei passaggi successivi dosi sempre crescenti di sangue, perchè col proseguire dei passaggi il tempo di incubazione diventa sempre più lungo. Alquanto diversa è la tecnica adoperata da Mühlens, Weygandt, Kirschbaum; essi hanno usato, oltre al plasmodio della terzana anche quello della quartana e della febbre tropicale ed infettano i loro pazienti nel seguente modo: 5-10 cc. di sangue tolto dalla vena del braccio di un malarico, vengono mescolati in un cilindro misurato sterile con 0,10 cmc. di una soluzione di destrosio al 50 % e agitato, per defibrinarlo, con una bacchetta di vetro. Questo sangue defibrinato contenente i plasmodi viene poi inoculato alla dose di 0,50 cmc. fino ad 1 cmc. sottocutaneamente da un'ora e mezza a tre ore dopo il prelevamento.

Kirschener ritiene che questa forte variazione nella durata del periodo di incubazione potrebbe completamente evitarsi sostituendo all'iniezione sottocutanea l'iniezione endovenosa, che egli esegue con la seguente tecnica. Si aspira in una siringa 0.10-0,20 cmc. di una soluzione (in soluzione fisiologica) di citrato sodico al 2 %, riscaldata a 37°. Indi si preleva con la stessa siringa da 0,20 fino ad un cmc. di sangue malarico dalla vena di un paziente febbricitante e si inocula il tutto in una vena del paziente da trattare.

Limitandomi per ora a considerare dettagliatamente i risultati ottenuti con la tecnica di Wagner nella Clinica di Vienna comincerò con l'esaminare anche con l'esempio di qualche caso più tipico tra quelli da me studiati l'influenza moderatrice prodotta dalla febbre malarica sul decorso della demenza paralitica, per venire poi in seguito allo studio statistico delle remissioni e degli altri problemi igienici epidemiologi, che il già vasto impiego di questa infezione sperimentale ha permesso di prospettare.

Nei casi nei quali la malattia decorre in modo tipico sono facilmente rilevabili le modificazioni sintomatologiche che la malaria induce nel quadro della demenza paralitica. Generalmente si presentano improvvisamente ed in immediato rapporto con il primo accenno malarico fenomeni deliranti, paranoidi, allucinoidi, catatonici ed isteriformi i quali imprimono la loro impronta e talvolta dominano al punto da conferire al pallido quadro morboso un colorito loro proprio. Questi fenomeni psicopatici possono essere isolati o associati. Più frequentemente si manifestano elementi paranoidi in forma di svariate allucinazioni auditive (voci che insultano o a contenuto minaccioso) e di idee di persecuzione. Dette allucinazioni uditive difficilmente raggiungono una grande vivacità, però talvolta si associano con allucinazioni otti-

che a contenuto terrifico, talchè da uno stato molto forte di angoscia si può passare ad un quadro di vera e propria allucinosi, con movimenti feroci di fuga, di difesa, ecc.

Questi disturbi psichici possono seguire il decorso della febbre o rimanere anche negli intervalli non febbrili e con il manifestarsi dell'attacco si accentuano. La loro diminuzione e la loro graduale scomparsa si inizia in genere quando si tronca la malaria con la cura medicamentosa; ma talvolta possono rimanere anche dopo la fine della malaria per diverse settimane o mesi fino al ritorno graduale e perfetto della intelligenza. Gerstmann ritiene che allo stato attuale delle nostre conoscenze non è possibile formarsi un concetto della patogenesi e specialmente del substrato materiale di queste deviazioni dalla forma comune del quadro morboso indotto dalla malaria; per contro invece questo comportamento può essere valorizzato nel campo prognostico. Questi sintomi descritti non debbono essere interpretati come « signa mali hominis » in riguardo all'ulteriore decorso della malattia, bensì rappresentano i primi segni dell'incipiente azione terapeutica che a seconda della durata e dello stadio del processo può da un arresto della malattia arrivare fino alla remissione psichica completa (ritorno della critica e degli altri processi psichici superiori: memoria, capacità al calcolo, ecc.). Nei casi che tendono alla remissione man mano che regrediscono i fenomeni paralitici si ha anche un miglioramento dal punto di vista somatico; possono scomparire i disturbi del linguaggio e gli altri disturbi di coordinazione della motilità. La scomparsa del fenomeno di Argyl Robertson segnalata da qualche AA. in terapie similiari (Friedlender: tifovaccino) non è un fatto costante, ancora più raramente si ha il ritorno dei riflessi patellari quando sono aboliti.

Nessun parallelismo esiste tra il miglioramento clinico e le reazioni sierologiche: Gerstmann ha osservato solo una diminuzione della linfocitosi nel Liquor ma la Wassermann nel Liquor e nel sangue è rimasta immutata. Anche Nonne ha osservato un eguale reperto in 9 casi da lues trattati con il metodo di Wagner.

Prima di passare allo studio di insieme dei risultati ottenuti finora nella Clinica di Wagner ed in altre cliniche, credo opportuno di riferire qui a maggiore illustrazione di quanto più sopra si è detto, le storie cliniche di due casi tipici che ho avuto occasione di studiare nell'estate di quest'anno nella Clinica di Vienna.

Caso I. — G. R., di anni 44. Agente, nativo e dimorante in Vienna. È inviato in Clinica dall'Ufficio di Polizia il 20 giugno 1922 con il seguente parere: il paziente ha contratto lues a 15 anni. Da alcune settimane la moglie ha osservato un mutamento del suo carattere: è divenuto irritabile, spesso distratto, inquieto nella notte. La moglie successivamente si è recata per 7 settimane presso i genitori, al ritorno i vicini di casa le raccontarono che il paziente era stato agitato, che la notte girava per la casa e picchiava alle porte. Nel suo negozio egli metteva tutto in disordine, faceva debiti, faceva conti falsi.

Il P. è orientato, di umore elevato, vorrebbe per i suoi nervi essere considerato come un invalido di guerra, si ripromette molto della sua occupazione, vuole mettersi subito in viaggio per Klosternunburg e Mariazell. Esistono disturbi del linguaggio e della reazione iridea. Lo stato mentale è difettoso; pertanto s'invia alla Clinica psichiatrica.

Anamnesi raccolta dalla moglie. — Essa riferisce di essere sposata da 11 anni, che non ha mai avuto nè figli nè aborti. Essa è venuta a conoscenza molto tardi della malattia del marito il quale era un forte bevitore. Solo da 5 anni ha saputo che il P. aveva fatto 16 iniezioni di Novasurol: per lo passato

era apatico e tranquillo, ora invece il suo carattere si era cambiato: Andava a donne estranee, e da circa 8 giorni faceva azioni spudorate; si mostrava nudo davanti ad una vicina e leggeva nudo i giornali alla finestra. In assenza della moglie voleva vendere tutto; dimenticava il danaro sui tavoli, faceva debiti. Voleva comprare abiti, partire per Parigi e Mariazel, infine si comportava come un ragazzo con i vicini. La moglie si vorrebbe separare.

Status del 30 giugno 1922. — Bene orientato nel tempo e nello spazio, riguardoso corrispondentemente al suo grado d'intelligenza. Egli riferisce di essere sposato e di avere tre figli sani. A 23 anni ebbe un'ulcera dura che fu curata con mercurio. Fino all'anno 1917 non si era più curato. Durante la guerra, sulla base del reperto neurologico fu riformato. Allora praticò delle iniezioni di Novasurol.

La settimana scorsa è stato chiamato dal medico di polizia egli ne sconosce la ragione. Egli dice che in questo ultimo tempo è divenuto litigioso mentre prima era sempre flemmatico. Il disordine nei suoi affari come riferisce il «parere» non è ammesso dal paziente, ed egli ritiene che la gente abbia montato la moglie contro di lui. Soltanto riconosce che lo si potrebbe accusare di una sciocchezza cioè di avere contratto senza necessità 60.000 korone di debiti e con questo denaro aveva comprato 17.000 korone di Kautschuk Manchetten del resto in parte aveva bevuto birra, in parte aveva comprato 200 sigarette virginia italiane e 2 kg. di lardo. Niente altro di insensato avrebbe fatto.

Esame psichico. — Il calcolo mentale è discreto, di tanto in tanto fa qualche errore sui quali persevera; i conti scritti vengono eseguiti con mediocre prontezza. Le parole di prova vengono pronunciate senza atassia però sono dimenticate dopo 5 minuti; anche nello scrivere l'atassia non è molto pronunciata. Alle domande riguardanti argomenti del giorno e di cultura generale risponde abbastanza prontamente.

Esame neurologico. — Le pupille non reagiscono alla luce e debolmente all'accomodazione. Nulla a carico dei nervi cranici; non disturbi della sensibilità; riflessi achillei e rotulei difficilmente provocabili. Non Babinski. Reperto somatico negativo.

Esami sierologici. — (Sierodiagnostik Station Prof. Finger) Reazione Wassermann positiva, nel sangue e nel liquor. Liquor: albumina aumentata 0,15. Linfocitosi. Pandy positiva.

Diagnosi. — Demenza paralitica.

Terapia. — 30 giugno 1922 2 cmc. di sangue del P. vengono inoculati con contemporanea scarificazione.

7 luglio 1922. Primo accesso. Dall'8 luglio fino al 17 accessi ininterrotti con brivido.

Al 16 luglio il P. comincia a ricevere il chinino e contemporaneamente dal 16 luglio fino al 7 agosto viene trattato giornalmente con iniezioni di 0.15 di Neosalvarsan. Nell'insieme riceve 20 iniezioni.

Esame del 23 agosto 1922. — Le parole di prova vengono pronunziate senza disartrie e non sono dimenticate. I conti a mente e scritti sono eseguiti prontamente ed esattamente. Il paziente si rende conto della sua malattia; dà anche risposte esatte a tutte le altre domande.

È dimesso in stato di perfetta remissione il 14 settembre 1922.

CASO II. — P. M., di anni 47, impiegato di Cancelleria, nato e dimorante in Vienna. Viene inviato in clinica il 10 agosto 1921 dalla sezione chirurgica con il seguente

Parere: 6 giorni dopo l'operazione (resezione di un'ulcera del duodeno) si è presentato un delirio che ricorda quello della paralisi progressiva. Da 4 giorni è più ordinato e non più aggressivo con le persone che lo circondano. Chirurgicamente guarito.

Status del 2 agosto 1921. — Il paziente è orientato rispetto al tempo, al luogo e alle persone. Egli sa di trovarsi nella clinica psichiatrica dove dice di essere venuto per correggersi del tremore alle mani: del resto si crede perfettamente sano. Il P. ha l'aspetto di un demente e non mostra nessun interesse nella sfera affettiva. Contrasse lues nel 1910; d'allora fece cure alternate mercuriali e di Salvarsan. E' sposato, ma da alcuni mesi è diviso dalla moglie, non ha figli. Era capace al lavoro fino all'ingresso nella clinica chirurgica. I calcoli mentali sono approssimativamente buoni; i mesi, contati dall'avanti all'indietro vengono contati con molti errori. Non disturbi apprezzabili del linguaggio, memoria buona.

Esame somatico. — Individuo di media grandezza, dimagrato; cicatrice nell'addome consecutiva all'operazione. Cuore e polmoni: nulla.

Esame neurologico. — Pupilla sinistra maggiore della destra deformata d'ambo i lati, reagiscono solo alla convergenza, non alla luce. Nervi cranici in ordine. Riflessi achillei e rotulei presenti non Romberg, non Babinski.

Esame sierologico. — (Prof. Finger) Wassermann positiva nel sangue e liquor. Liquor chiaro senza coagulo. Albumina aumentata 0.06 ‰. Linfocitosi, globulina (Nonne) presente.

Diagnosi. — Demenza paralitica.

Terapia. — Il 17 agosto si inoculano 2 cmc. di sangue tolti al paziente sottocute.

Il 16 settembre dopo accessi febbrili si incomincia la somministrazione del chinino. Il 17 settembre prima iniezione di Neosalvarsan 0.30; il 24 settembre seconda iniezione di Neosalvarsan 0.55; 1 ottobre terza iniezione di Neosalvarsan 0.60.

Status 2 ottobre 1921. — Il P. dice che sta in clinica dal principio di luglio (falso) che in settembre, e quindi è già da quattro mesi in clinica, e vuole essere rilasciato. Richiesto che cosa farebbe risponde: « io prendo i miei abiti e compro sigarette turche delle quali nè darò una al dottore. Voglio sposare e compire un viaggio intorno al mondo ». Il P. passeggia sempre da una punta all'altra della sala, si lascia in questa occupazione della quale egli non dà alcuna giustificazione nè vuole essere disturbato.

Status 4 novembre 1921. — Il P. è bene orientato nel tempo e nello spazio; è tranquillo e ordinato; egli dice di essere venuto in clinica per i suoi nervi; quivi egli ha ricevuto il salvarsan ed il chinino ma non sa di avere ricevuta la malaria. Questa malattia l'aveva egli ricevuta in Albania. Alla domanda se ha avuto febbre risponde di avere avuto febbre a 40° con brividi, ma di non avere saputo che trattavasi di malaria. Egli si accorge che mentre prima del trattamento non poteva compiere il suo lavoro ora è sicuro che potrebbe nuovamente esercitare il suo mestiere di contabile nel casellario della società dove era impiegato. Sopra le notizie storiche non è bene orientato, un poco meglio nella geografia. I mesi vengono prontamente contati all'indietro senza errori. Somaticamente nessun mutamento.

Status del 3 dicembre 1921. — Reperto sostanzialmente immutato rispetto al mese di novembre. Riferisce prontamente e dettagliatamente i particolari della cura. Calcoli prontissimi. Non disartria. E' dimesso in stato di remissione lo stesso giorno.

Questo paziente si è ripresentato il 21 settembre 1922 (9 mesi dopo) in clinica per essere sottoposto a visita. Era perfettamente sano ed idoneo alla sua occupazione di contabile.

Ho voluto citare questi due casi poichè in essi è evidente che la remissione, per la rapidità con cui si è stabilita, è in rapporto diretto con la terapia. Ma un giudizio in senso assoluto non potrebbe esser dato ove non disponessimo già di un rilevante materiale statistico.

Fino al maggio del 1921 erano stati trattati nella clinica di Wagner 180 casi in parte recenti, in parte antichi. Sopra 120 di questi l'osservazione era completa fin da allora; 42 casi mostrarono una remissione completa, 58 una remissione più o meno completa, 30 rimasero senza miglioramento. Nei casi trattati successivamente nella clinica ha riferito Gerstmann recentemente rilevando che su oltre 116 casi di cui parla l'A. fra i quali però sono compresi quelli la cui osservazione non era stata in precedenza completata 38 rimasero immutati (casi molto progrediti) e 72 presentarono remissioni: di queste 42 complete, senza segno cioè di difetto psichico, 36 furono incomplete, cioè con difetto. Ancora più confortevole e dettagliata è la statistica (percentuale) istituita da Weygendt e Kirschbaum nella Clinica di Amburgo. Secondo questi AA. nel 68 % dei casi trattati si ricavarono buone remissioni, nel 26 % scarsi, nel 12 % non si potè dimostrare un'azione netta. Queste cifre debbono essere considerate come le più esatte, poichè per evitare gli errori di calcolo statistico prodotto dalle remissioni spontanee Kirschbaum institui precise ricerche compa-

rative fra il materiale proveniente dai casi trattati nel 1920 e quelli del 1910. Così su 875 paralitici ammessi nel Manicomio di Friedrichsberg dal 1910 al 1918 furono osservate l'11 % di remissioni spontanee nei casi curati con malaria dal 1919 al 1920, si sono avute il 60 % di remissioni. In queste, facendo astrazione dalle remissioni spontanee colcolate con le statistiche degli anni precedenti, restano sicuramente almeno un 40 % di casi nei quali il miglioramento fu dovuto alla terapia adoperata.

Per quanto riguarda il tempo del presentarsi delle remissioni dopo l'inizio della paralisi da un confronto tra 72 casi non trattati e 33 curati, è risultato ai sopracitati AA. che in questi ultimi le remissioni si presentano sempre parecchi mesi prima delle remissioni spontanee ed in genere tanto più rapidamente quanto più la malattia è all'inizio, mentre nei casi avanzati o si ha un miglioramento tardivo o non viene notato alcun effetto della cura.

Per quanto riguarda la durata delle remissioni nei casi nei quali essa si è stabilita in modo completo, tutti gli AA. concordano nel ritenere che, pur essendo ottimisti, non si può parlare di guarigione; però è confortevole l'osservazione comune che tutti i casi dimessi in completa remissione non hanno più dimostrato ricadute. E poichè le prime remissioni rimontano all'inizio di questo metodo di cura (1917) se ne deduce che alcune di esse durano già da cinque anni. Ancora più antico è un caso che ho avuto occasione di esaminare nel Sanatorio Bonvicini a Tulln presso Vienna.

Trattavasi di un paziente nel quale era stata diagnosticata la demenza paralitica nel 1914; ciò non ostante fu assunto in servizio militare ed inviato al fronte russo. Colà contrasse l'infezione malarica (1915) e ritornò a Vienna per curarsi; guarito della malaria si notò anche un miglioramento nei sintomi della paralisi che si è andato via sempre più stabilendo in modo completo talchè nel settembre 1922, epoca nella quale mi è stato illustrato dal Bonvicini, era capace al lavoro ed eseguiva i calcoli mentali con prontezza e rapidità. La durata quindi della remissione in questo caso, che può considerarsi come il precursore naturale della serie del Wagner, sale a 7 anni.

Esaurita così la tecnica del metodo ed i risultati che con esso se ne ricavano, dobbiamo ora esaminare brevemente tutte le questioni inerenti alla infezione malarica procurata di per sè, sia dal punto di vista clinico che parassitologico ed igienico.

Cominciando da quest'ultimo, secondo le parole stesse del Wagner, la terapia malarica è applicabile solo quando si è sufficientemente garentiti dagli anofeli; è ovvio da ciò comprendere che il metodo non è applicabile nella pratica privata, ma esso può essere adoperato solo in una Clinica e nei Manicomi.

Dal punto di vista clinico è da osservare che durante gli accessi febbrili gli ammalati deperiscono notevolmente, diventano anemici e presentano edemi alle estremità e alle gambe; non sempre si ha tumore di milza e nei casi nei quali esso raggiunge una notevole grossezza in genere regredisce rapidamente. Il peso del corpo mostra un particolare comportamento, poichè esso in principio si abbassa, poi a causa degli edemi aumenta per declinare nuovamente nella convalescenza ed infine aumenta in modo rapido durante la terapia salvarsanica; talchè in tutti i casi si ha infine sempre un aumento rispetto al peso iniziale. Il tipo febbrile corrisponde ad una pura terzana semplice o ad una terzana doppia, talvolta si ha l'alternarsi di queste due forme ed infine la febbre può anche essumere il tipo quotidiano.

Condizione indispensabile per l'applicazione e la diffusione su vasta scala di questa terapia, è anche quella di acquistare il convincimento che l'infezione procurata potesse guarire in modo completo. Gli esami del sangue praticati dai vari AA. nei diversi tempi della infezione concordano nel ritenere che contemporaneamente all'inizio della cura chininica i plasmodi scompaiono dal sangue periferico e con ciò anche gli accessi febbrili. Solo in rari casi si presenta nel primo giorno di cura chininica una elevazione di temperatura ed invero soltanto quando in questo giorno coincide l'attacco febbrile. In nessuno dei pazienti che furono trattati per 20 mesi nella clinica di Wagner, e furono tenuti in osservazione per 5 anni, si presentò mai una recidiva della malaria.

Per provare se fosse rimasta una malaria latente nel senso di Ziemann, i pazienti prima di essere dimessi furono trattati con processi provocatori dell'accesso; irradiazioni della milza, iniezioni intragluteali di latte. Tanto il primo che il secondo procedimento rimasero senza risultato; in quest'ultimo, poco tempo dopo l'iniezione, i pazienti febbricitarono fra 38 e 38,6; nel sangue fu riscontrato un aumento dei leucociti polinucleati, ma non fu trovato alcun plasmodio.

Per la facile influenzabilità dello stipite di terzana usato nella Clinica di Wagner parlano anche i risultati delle autopsie di tre pazienti morti per malattie intercorrenti.

In un paziente morto dopo 4 mesi e mezzo dall'ultimo attacco all'autopsia non potè essere osservato alcun residuo della preesistente infezione malarica. In altri due casi, morti uno all'undicesimo giorno del parossismo febbrile e l'altro dopo il sesto si potè appena notare una pigmentazione grigio-fumo della milza, del fegato e del cervello. Microscopicamente però fu trovato in discreta quantità il pigmento malarico nella milza e nelle cellule stellate di Kupfer del fegato. Seyfort, per contro, in due casi che avevano avuto uno 7 e l'altro 9 accessi febbrili ed erano morti rispettivamente uno dopo 58 giorni e l'altro dopo 172 giorni dall'ultimo accesso febbrile, potè dimostrare nella milza e nel fegato grosse masse di pigmento malarico.

Osservazioni degne di rilievo sono state fatte anche dal punto di vista parassitologico: ho già ricordato l'osservazione di Gerstmann il quale ha notato che il parassita, pur conservando sempre la sua forma primitiva, nei passaggi successivi finisce con l'abituarsi all'organismo e viene così sempre a prolungarsi il periodo di incubazione.

Per spiegare le forme febbrili irregolari Kirschner ha fatto rilevare che nei preparati microscopici del sangue quasi sempre in questi casi si vedono parassiti di diversi stadi, come anelli, forme ameboidi, di passaggio, ecc. Secondo quest'A. i plasmodii mantengono immutata la loro forma originale fino al quarto passaggio, poi diventano incompleti. Per quanto riguarda la ricchezza dei gameti questa è variabile a seconda dello stipite. Così erano scarsi nello stipite di Kirschner e comparivano solo dopo il 9°-10° accesso febbrile; l'A. credette, con questo reperto, di poter spiegare la facile influenzabilità del parassita. Nello stipite di Mühlens, Weigandt, Kirschbaum, e nel secondo stipite di terzana che si adopera ora nella Clinica di Wagner è stata notata invece una ricchezza di gameti, pur essendo detti stipiti facilmente influenzabili con la cura chininica. L'influenzabilità del parassita è quindi indipendente dalla ricchezza di gameti. Rilevante è anche l'osservazione fatta da Kirschner sulla immutabilità morfologica dello stipite della terzana in ogni epoca dell'anno, il

che parla contro la teoria di Laveran e Pleln sulla unicità del parassita malarico, il quale secondo il clima, le stagioni, e le disposizioni individuali potrebbe presentarsi in diverse forme.

Così anche Mühlens, Weigandt e Kirschbaum hanno potuto stabilire l'immutabilità dei loro stipiti di terzana o di tropica trapiantati in estate ed in inverno; la trasmissione della tropica in terzana non può nemmeno avvenire nell'organismo delle zanzare perchè le zanzare infettate con tropica nell'estate muoiono nell'inverno; detta teoria unitaria dell'eccitatore della malaria non può quindi essere sostenuta di fronte a questi reperti.

Esaurite così le questioni riguardanti la terapia malarica della demenza paralitica tratterò ora di una terapia similiare che fu iniziata due anni dopo partendo da concetti alquanto diversi, dell'infezione cioè con lo spirocheta della febbre ricorrente. Due gruppi di AA. si contendono il primato nel considerarsi come i fondatori di detta terapia: Kirschbaum e Rosemblum della Clinica di Amburgo da un lato; Plaut e Steiner della Clinica di Monaco dall'altro. In verità, tanto l'uno che l'altro gruppo di AA. possono considerarsi primi, poichè ognuno ha proposto detta terapia partendo da concetti diversi.

Il rapporto intimo tra lo spirocheto della febbre ricorrente e quello della sifilide, per quanto riguarda l'aspetto morfologico era già noto da tempo. La sua azione neurotropa era siata dimostrata da Zeiss il quale sulla base di numerose storie cliniche ha illustrato i fenomeni nervosi centrali e periferici conseguenti all'infezione con febbre ricorrente.

Dalle ricerche sperimentali di Hadaka sulle scimmie (1913) è risultato però che la febbre ricorrente e la sifilide non stanno in così intimo rapporto una con l'altra come si era ritenuto fino allora, ciò non ostante Plaut e Steiner nel 1919 hanno fermato la loro attenzione sullo spirochete della febbre ricorrente, pensando che con la produzione artificiale di una malattia infettiva acuta con un parassita affine allo spirocheta pallido, potrebbero essere prodotte nell'organismo del paralitico delle sostanze immunitarie anche per queste ultime. Osservazioni analoghe del resto sono state fatte in molte altre malattie da tripanosomi; così, per es., il tripanosoma della durina induce una certa protezione di fronte al tripanosoma della Surra e del Mal de Caderas. A questo fenomeno si dà il nome di trasporto della immunità; ma oltre a questa azione immunitaria gli AA. hanno creduto altresì, che da una combinazione della terapia spirocheta ricorrente (salvarsan) potessè scaturirne una maggiore influenzabilità sullo spirocheta della demenza paralitica. Gli AA. si riportano alle esperienze di Moldovan sull'azione del salvarsan in vitro e in vivo sullo spirocheta pallido: questo A. ha constatato che mentre il salvarsan in vitro non è capace di dissolvere gli spirocheti, li dissolve facilmente il vivo, ed egli spiega ciò ammettendo che sebbene il salvarsan venga fissato dagli spirocheti tanto in vivo che in vitro; questi posseggono soltanto nell'organismo animale la forza vitale che induce quella particolare trasformazione chimica del salvarsan la quale ha per effetto la dissoluzione degli spirocheti stessi.

Ora Plaut e Steiner analogamente suppongono che il comportamento refrattario a questa dissoluzione presentato dallo spirocheta pallido nella paralisi sia dovuto ad un'alterazione biologica per la quale questi spirocheti perdono la capacità di produrre la trasformazione chimica del salvarsan come accade in vitro. Ora inoculando contemporaneamente al trattamento salvarsanico lo spirocheta della febbre ricorrente è possibile che questo ultimo possa

integrare la difettosa attività biologica dello spirocheta pallido nella paralisi, liberando dal salvarsan i principii dissolvitori di tutti gli spirocheti.

La prima osservazione fatta da Rosemblum sull'azione della febbre ricorrente nelle psicosi risale al 1880, comprende anche numerose altre malattie infettive. Questo A. che in quell'epoca era direttore del Manicomio di Odessa riferisce fra l'altro che durante l'epidemia di febbre ricorrente avutasi dal 1874 al 1875 si infettarono con questa malattia 22 malati affetti da forme morbose varie (melaneonia, mania, demenza, ecc.); di questi pazienti 12 guarirono completamente, in 3 si manifestò un miglioramento, nei rimanenti 8 non si manifestò alcuna modificazione del quadro morboso.

Dall'analisi particolareggiata di questi casi fatta da Plaut e Steiner sembra che in essi non è compreso alcun caso di demenza paralitica bensì trattavasi di psicosi croniche varie.

Nel 1919, poi, Rosemblum unitamente a Kirschbaum riferendosi a questa precedente osservazione credettero di poter applicare le idee del Wagner sull'azione benefica delle infezioni febbrili nel decorso della demenza paralitica, sostituendo alla malaria lo spirocheta della febbre ricorrente, anche perchè, per la possibilità di conservare questo spirocheta nel corpo degli animali la tecnica dell'infezione viene non poco facilitata.

La tecnica è la seguente: s'impiegano stipiti che da anni sono stati trapiantati nei topi. Dal cuore di un topo infetto si aspira qualche goccia di sangue che viene mescolato con 1 o 2 cmc. di soluzione fisiologica, indi si inietta sotto la cute del dorso del paziente da trattare alla dose di 1/2 cmc.

L'incubazione dura generalmente 6-7 giorni. Gli accessi si iniziano con brivido, sensazione dolorosa della muscolatura agli arti inferiori; i pazienti hanno un aspetto alquanto sofferente, ma migliorano molto rapidamente dopo che l'attacco è passato. I primi accessi febbrili mostrano una curva tipica, in seguito il decorso febbrile diventa irregolare e accenna qualche volta a quello della terzana. Complicazioni da parte del sistema nervoso non sono state osservate, però è frequente il passaggio degli spirocheti nel liquor, il quale mostra altresì una notevole linfocitosi che deve interpretarsi come l'espressione di una irritazione meningea.

Per quanto riguarda l'influenzabilità della infezione ricorrente, tutti gli AA. sono d'accordo nel ritenere che l'azione del salvarsan è molto scarsa e ciò rappresenta il più grande svantaggio per l'uso a scopo terapeutico di questa malattia infettiva. La diagnosi di una completa guarigione è molto difficile perchè malgrado l'assenza di febbre gli spirocheti possono restare presenti nel sangue.

I risultati clinici in rapporto all'influenza sul decorso della demenza paralitica sono molto incerti; gli AA. stessi che hanno consigliato questa terapia non traggono ancora nessuna conclusione, tanto più che il numero dei paralitici trattati con febbre ricorrente è così scarso che i risultati non possono essere espressi in percentuale a scopo di confronto.

Nella Clinica di Wagner e nel Sanatorio Bonvicini a Tulln da poco più di un anno si è fatta strada un'altra terapia basata sulle iniezioni endovenose di tifo vaccino della quale a giudicare dai primi risultati possono anche ricavarsi ottimi risultati.

Nella Clinica di Wagner il tifo vaccino, che era stato proposto in passato da Friendlënder in sostituzione dei vaccini a base di piogeni, fu impiegato

endovenosamente sulla prima come provocatore della malaria latente, e sotto questo riguardo si è rilevato un ottimo stimolante: in seguito è stato notato che esso esplicava un'azione favorevole di per sè, nel decorso della paralisi, nello stesso senso della infezione malarica. Da una comunicazione di Kyrle intanto era stato reso noto che il tifo vaccino inoculato endovenosamente provoca una leucocitosi anzichè una leucopenia come nel tifo.

Analoghe osservazioni fatte nel Sanatorio di Tulln hanno condotti il direttore dott. Bonvicini ad adottare questo mezzo isolatamente come sistema di cura; talchè è stabilito di usarlo durante le stagioni nelle quali per la presenza di anofeli lungo le sponde del Danubio era pericoloso adoperare la terapia malarica, e sono state ottenute alcune remissioni rapide e buone.

La tecnica è abbastanza semplice. Si comincia con piccole dosi crescendo secondo lo schema in uso per la tubercolina e si lasciano febbricitare gli infermi per 10 o 12 volte. La febbre in genere oscilla intorno ai 39 ma può anche superarli. Contemporaneamente si può fare una cura con mercurio e con neo salvarsan, quest'ultimo settimanalmente e senza superare la dose di 0.60.

Dopo la demenza paralitica è la tabe in prima linea l'altra malattia dovuta allo spirocheta che potrebbe essere possibile dei metodi sopraccennati di cura. L'esperienza però che si è acquistata al riguardo è scarsissima perchè si è stati sempre restii nell'applicare questi metodi alla tabe nella quale fin dai tempi di Gawers era conosciuta l'influenza notevole dei preparati arsenicali e mercuriali sul decorso della malattia che curata a tempo poteva con questi soli mezzi essere arrestata. Pur non dimeno fin dal 1913 il Dölken, contemporaneamente agli studi del Wagner sull'influenza dei vaccini batterici sul decorso della paralisi riferiva i suoi risultati favorevoli ottenuti con l'impiego dei vaccini batterici nella tabe. Egli rilevava che sebbene i preparati arsenicali per la loro forte azione sul ricambio, sulla moltiplicazione dei leucociti, sul rafforzamento dei singoli organi pongono l'organismo del tabico in ottime condizioni di difesa, nessuna prova esisteva che questi preparati erano capaci di distruggere realmente gli agenti del processo morboso. Oltre a ciò riferendosi agli insuccessi notati da alcuni AA., e ai casi di peggioramento dell'atassia dopo la cura salvarsanica riferiti da Oppenheim proponeva di trattare questi pazienti con iniezioni di vaccino piocianeo. Questo, e così pure una intera serie di prodotti batterici, secondo le sue ricerche sarebbe in grado di svelenare realmente l'organismo dal virus tabico, e ciò per opera delle endotossine batteriche e non delle albumine batteriche stesse.

Anche il Wagner tentò una cura della tabe con la tubercolina, adoperando però dosi minime (0,001) avendo osservato che i tabici non presentano per questo prodotto la stessa tolleranza dei paralitici; non solo, ma durante la reazione febbrile si presentano frequentemente i dolori lancinanti. Egli conclude consigliando di adoperare questa terapia solo nei casi nei quali sono fallite le cure arsenicali, mercuriali e iodiche, poichè specie allora non è raro osservare qualche risultato che può andare dal regresso di qualche sintoma fino all'arresto completo della malattia.

Maggiormente esitanti si è stati nell'impiegare l'infezione malarica nella cura della tabe, però quest'anno nella Clinica di Wagner si è iniziata anche questa cura e si è preferito cominciarne l'impiego in quei casi di tabe complicati con atrofia dei nervi ottici nei quali, come è noto, finora si è creduto di essere addirittura impotenti, perchè ogni tentativo di cura specifica (Hg) non

fa che peggiorare l'atrofia stessa. Poichè il tentativo che ho potuto seguire personalmente è stato coronato da successo credo opportuno di riferire in esteso il caso in parola che mi è stato gentilmente ceduto per la pubblicazione. Esso acquista singolarmente valore ove si pensi che della letteratura esistente sull'argomento, oltre alla nostra impotenza terapeutica si rileva come l'atrofia sia fatalmente progressiva, ed in ogni caso possa presentare delle soste ma non mai regresso.

I. M., di anni 43 meccanico, nato e dimorante in Vienna. E' inviato in clinica il 7 agosto 1922 dall'ambulatorio dove si era presentato accusando una diminuzione del visus.

Anamnesi raccolta dal paziente l'8 agosto 1922.

Contrasse lues a 28 anni e fece allora una cura mercuriale. E' stato relativamente bene fino a 2 anni fa (1920) epoca nella quale cominciò a lamentarsi di dolori lancinanti alle gambe e a notare una notevole incertezza nel cammino specie nella netto. Allora egli rifece una cura mercuriale che associò ad una cura di neosalvarsan e migliorò alquanto. Non ha avuto diplopia nè disturbi vescicali. Tre mesi fa (giugno 1922) aveva improvvisamente notato che non vedeva quasi nulla dall'occhio sinistro; in seguito notò anche un progressivo abbassamento del visus nell'occhio destro talchè non poteva più leggere.

Esame neurologico. — Pupilla destra maggiore della sinistra reagenti torpidamente alla luce e all'accomodazione. Prova dell'indice positiva. Prova di Romberg positiva. Segno di Biernaki presente. Assenti i riflessi rotulei e achillei. Ipoestesia radicolare alle estremità inferiori.

Esame del visus. — S=O D=6/12: non migliora con l'applicazione di lenti. CV e D ristretto concentricamente.

Esame del fundus oculi. — Atrofia bilaterale degli ottici; e sinistra completamente pallido, a destra meno.

Reazione di Wassermann positiva nel sangue e nel liquor.

Esame psichico. — Completamente orientato, ordinato e senza difetti di intelligenza. Il calcolo mentale è straordinariamente pronto ed esatto. Alle domande comprese entro i limiti della sua cultura risponde quasi sempre bene. La memoria è buona. Le parole di prova vengono pronunciate senza disartrie.

Diagnosi. — Tabes dorsalis. Optikusatrophie.

Terapia. — Il 13 agosto si inoculano al paziente 2 cmc. di sangue del paz. 30 con contemporanea scarificazione. Il 21 agosto ha il primo accesso malarico, che proseguono fino al 31 agosto con temperatura spesso di 40,2. Si inizia allora una cura di chinino e di piccole dosi di neosalvarsan (0.15).

Il P. migliora rapidamente e alcuni giorni dopo la fine della cura può leggere dal principio alla fine il giornale.

E' dimesso il 16 settembre sempre in perfetto miglioramento.

L'influenza della cura in questo caso è manifesta, però nessuna ipotesi può essere ancora azzardata sulla durata di questo miglioramento, intanto è confortevole la coincidenza di un altro caso trattato pure con successa nella pratica privata del quale mi ha riferito il dott. Dattner assistente della Clinica di Wagner, nella quale si comincia ora ad estendere il metodo alle tabi comuni ma le ricerche sono addirittura iniziali ed il materiale scarso per poterne trarre delle conclusioni.

Accanto alla tabe cominciano, nella stessa clinica ad essere trattati con questo metodo alcuni casi di sclerosi multipla la cui produzione, come è noto dalle comunicazioni di Kliun, Plaut, Steiner e Marinescu sembra legata alla presenza di spirocheti; questi però per certi dettagli e proprietà si distinguerebbero da quelli della demenza paralitica ed hanno avuto il nome di spirochetae argentinensis. Anche qua il materiale è scarso e l'osservazione troppo breve per trarne conclusioni.

Un tentativo di applicazione è stato fatto infine anche nei postumi di encefalite con esito in parkinsonismo, ma gli esperimenti sono appena iniziati.

Se noi ora vogliamo cercare di spiegare il meccanismo biologico per il quale si stabilisce il miglioramento della malattia nervosa (paralisi, tabe, ecc.) in seguito alla infettiva, ci imbattiamo in un campo in cui ancora le opinioni sono ancora discordi; tuttavia da un'esatta valutazione delle varie ipotesi potremo trarre dei dati importanti per l'applicazione di detta terapia.

Gli AA. più antichi (Fischer, Donath) ricollegandosi alle vecchie dottrine di Metschnikoff pensarono che la leucocitosi la quale in genere accompagna i processi febbrili avesse la massima importanza nella genesi della guarigione.

Weichhardt, Schräder e altri AA. parlano di azione generale prodotta dalla malattia infettiva sull'organismo o di attivazione del protoplasma del senso di Weichhardt. Quest'A., con ricerche sperimentali ha dimostrato che negli animali l'iniezione di sostanze pirogene (prodotti batterici derivati dall'albumina, acido nucleinico, ecc.) può provocare una forte produzione di corpi immuni in un corpo anche infettato da lungo tempo. Analoghe osservazioni ha potuto fare Flekseder sull'uomo in pazienti i quali per lungo tempo avevano sofferto di tifo o contro il tifo erano stati vaccinati; egli ha notato che per un processo febbrile qualsiasi (angina, polmonite) insorto molto tempo dopo in questi pazienti, o anche sperimentalmente con l'iniezione di sostanze albuminoidi si aveva un notevole aumento delle agglutinine contro il bacillo del tifo.

Anche Schmidt ritiene che la febbre possa far aumentare gli anticorpi normalmente presenti poichè l'intero ricambio, le ghiandole endocrine, il sistema ematopoietico, il comportamento sierologico vengono stimolati dalle sostanze pirogene.

A queste teorie immunitarie, le quali se sufficienti per una spiegazione d'indole generale, non chiariscono però il meccanismo intimo con il quale il miglioramento si stabilisce, si riconducono la maggior parte degli AA. che questa terapia hanno sperimentato (Weygandt, Kirschbaum, Plaut, Steiner).

R. Muller cercando di chiarire il trattamento della paralisi con il vaccino tubercolinico secondo il metodo di Wagner ha dato una spiegazione alquanto diversa della genesi del miglioramento successivo alla cura.

Egli suppone che in seguito alla iniezione del vaccino avvenga per causa della febbre una vasodilatazione generale ed un abbassamento della pressione sanguigna. Come conseguenza di ciò si ha un'iperemia ed una trasudazione in tutte le parti del corpo dove esistono focolai di sclerosi dei tessuti da pregressa infiammazione (nella demenza paralitica quindi nel cervello). Questa essudazione rende possibile che le sostanze chemoterapiche specifiche (Hg-Salvarsan) circolanti nel sangue sciolgano gli infiltrati ed agiscano specificamente sugli spirocheti.

Le moderne ricerche sperimentali ed epidemiologiche sulla sifilide, e alcuni dati ricavati dall'anatomia patologica cominciano ora a portare una nuova luce sui rapporti tra malattia infettiva febbrile da un lato e gli spirocheti dall'altro.

Dal punto di vista epidemiologico è interessante la osservazione già nota da tempo che ai tropici dove per le cattive condizioni igieniche la malaria e le malattie infettive sono frequenti la sifilide decorre più lentamente, inoltre Lacapère, Sicard, Neumayer ed altri AA. hanno rilevato che in rapporto al grande numero di luetici che si trovano in Algeria, in Tunisia, in Egitto, regioni ove dominano le malattie infettive, il numero dei paralitici è molto scarso. Anche in Austria da una statistica fatta da Pilez e Mattauscek è risultato che

sopra 24 luetici che avevano sofferto di malattie acute febbrili intercorrenti nessuno era ammalato di demenza paralitica.

Sperimentalmente è stato dimostrato da Levaditi che in vitro il trapianto di batteri estranei impedisce l'accrescimento degli spirocheti e Neisser ha comunicato che nelle sue esperienze di infezione delle scimmie ragolarmente fallivano quelle che si riferivano ad animali che in precedenza avevano avuto un'infezione settica. A queste ricerche preliminari hanno seguito gli importantissimi esperimenti di Ianhel e Weichbrodt i quali alla stregua dei fatti da loro osservati hanno potuto dare la spiegazione plausibile dell'azione terapeutica delle malattie infettive febbrili nella demenza paralitica; e più precisamente hanno potuto stabilire la diretta azione fisica della elevata temperatura del corpo sugli spirocheti. A questo scopo essi ponevano dei conigli affetti da sifilide sperimentale dei testicoli in un termostato a 41° di temperatura ambiente, e potevano con facilità dopo mezz'ora ottenere una temperatura rettale di 42°. Con ripetuti riscaldamenti degli animali fino al più alto limite di 43° di temperatura del corpo si presentava una completa guarigione della sifilide dei testicoli. Gli AA. hanno seguito anche istologicamente il processo di guarigione, esso si presentava in seguito alla scomparsa degli spirocheti: questi dapprima diventavano immobili, poi diminuivano di numero ed infine scomparivano dal campo microscopico. L'azione terapeutica della temperatura elevata cominciava in genere ad essere sentita due giorni dopo dall'inizio dei riscaldamenti; se l'azione del calore era insufficiente, gli spirocheti in principio scomparivano; ma i pochi che rimanevano inalterati si moltiplicavano e l'ulcera si ingrossava di nuovo.

Anche l'anatomia patologica parla in favore di questa azione spirocheticida diretta. Così lo stesso Jahnel nei cervelli dei paralitici morti per malattie intercorrenti con febbre alta (polmonite, eresipela, meningiti purulente) non poteva più dimostrare gli spirocheti nel cervello. Degno di nota il caso di un paralitico, riferito da questo osservatore, e nel quale con la puntura cerebrale si era 14 giorni prima della morte fatta la dimostrazione degli spirocheti. Dopo la sua morte per pleurite purulenta febbrile, malgrado le ricerche istologiche più accurate in tutti i territori cerebrali, non si riuscì a trovare gli spirocheti.

Alla distruzione degli spirocheti deve essere quindi anche collegata la sospensione degli accessi paralitici osservata da Gerstmann, subito dopo l'inizio delle prime elevazioni febbrili. Detti accessi, come è noto dalle ricerche di Kraepelin, Neisser, Spielmeyer, sembra sieno dovuti ad una forte ed estesa proliferazione di spirocheti nel cervello per causa della quale si produce una vasta ed estesa distruzione del tessuto nervoso.

Concludendo le ultime ricerche tenderebbero a dimostrare che l'azione delle malattie infettive febbrili sul decorso della demenza paralitica è dovuta alla distruzione degli spirocheti prodotta dall'elevazione interna della temperatura e al conseguente arresto dei processi degenerativi connessi alla presenza e alla proliferazione degli spirocheti stessi.

Chiarita in questo senso la genesi del miglioramento è ovvio anche rendersi conto del perchè i risultati migliori siano stati ottenuti con l'infezione malarica dove è facile sorpassare anche le temperature di 40°.

Un'azione parimente benefica può essere ottenuta come abbiamo visto con le iniezioni di tifo vaccino per via endovenosa, le quali pur essendo innocue producono elevazioni febbrili fino a 39, 39.5.

Con mezzi fisici (bagni caldi, aria calda, ecc.) si potrebbe, come consiglia Jahnel, provocare elevazioni della temperatura del corpo, ma come nota Kirschiner è evidente che le ricerche sui conigli non possono essere applicate all'uomo con eguale risultato, perchè a causa del sudore l'elevazione della temperatura può essere raggiunta fino ad un certo punto. Concludendo l'inoculazione della malaria o le iniezioni endovenose di tifo vaccino, rappresentano le armi da preferirsi in questo nuovo sistema di lotta contro una malattia nella quale finora erano riusciti sempre infruttuosi tutti i tentativi di cura.

BIBLIOGRAFIA.

BACH. Allg. Zeitschrift für Psych., Bd. 27.

BOECK. *Versuch über die Einwirkung künstlich erzeugtem Fiebers bei Psychosen*. Jahrbuch f. Psych., Bd. 14.

DOERR und KIRSCHNER. *Zur Malariabehandlung der progr. Paralyse*. Zeitschrift f. Hyg. unf Jnfekt., Bd. 92, h. 2, 1921.

DOELKEN. *Ueber Heilung tab. Erkrankungen durch Arsen und durch Bakterienpräparate*. Berl. klin. W., 1912, 21, Münch. med. W., 1919, 18.

DONATH. *Die Behandlung der progr. Paralyse mittels Nukleininjektionen*. Wiener Klin. W., 1909; Allgem. Zeitschrift f. Psych., Bd 67. — *Weitere Ergebnisse der Behandlung der progr. Paralyse*. Berl. klin. W., 1910.

FIEDLER. *Ueber den Einfluss fieberhafter Krankhteiven auf Psych.* Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. 26, 1880.

FISCKER. *Ueber die Wirkung des Nukleins auf den Verlauf der progr. Paralyse*. Prager med. Woch., 1909, 23; Zentralbl. f. Nerven heilk. u. Psych., 1909. — *Ueber die Aussichten einer therap. Beeinflussung der progr. Paralyse*. Zeitschrift f. d. ges. Neur. und Psych., 1911, H. 4. — *Das Plohlem der paralysetherapie*. Prager med. Woch., 1913, 2, 3.

FLEMMING. *Pathologie und Therapie der psychosen*. 1859. Allg. Zeitschrift f. Psych., Bd. 5, Bd. 9.

FLECKSEDER. Wiener kl. Wochenschrift, 1916.

FRIEDLÄNDER. *Ueber die Anwendung pyrogenetischer Mitel in der Psychiatrie*. Arch. f. Psych., Bd. 52. — *Ueber den Einfluss des Typhus abdominalis auf das Nervensystem*. Monatschrift f. Psych., Bd. 13.

GERSTMANN. *Ueber die Einwirkung der Malaria tertiana auf die progr. Paralyse*. Zeitschr. f. d. ges Neurologie u. Psych., 1920; stessa Rivista, 1921.

GENNERICH. *Zur Technik der endolumbalen Salvarsan Behandlung*. Münch. Med. Woch., 1914, n. 15. — *Die bisherigen Erfolge der Salv. Beh. im Marinelazaret zu Wik*. Münch. med. Woch., 1914.

GOLDMANN EDWIN E. *Die äussere und innere Sekretion im Lichte der vitalen Färbung*. Tübingen, 1909; Brunns Beiträge, 1909, Bd. 64, 1912; Bd. 78. — *Vitalfärbung und Nervensystem*. Preuss. Akad. d. Wiss., 1913. — *Vitale Färbung und Chemotherapie*. Berl. kl. Wochenschr., 1912, 36.

GOUDSMIT. *Experimental investigations with Trypan blue in connection with the intuspinal treatment of Lues nervosa*. *Neurotherapie*. Amsterdam, 1920.

GRIESSINGER. *Die Pathologie der psych.* Krankheiten, 1876, 4ᵉ Aufl., Gesammelte Abhandlungen, 1, 1872.

V. HALBAM. *Zur Prognose der progr. Paralyse*. Jahrb. f. Psych., 1902, Bd. 22.

HANSON O. OGILVIE. *Die Therapie der progr. Paralyse, auf Grund v. 55 Fällen*. Amer. Journal of Syphilis, n 3, 1917.

HAMMOND und SCARPE. *The Treatment of paresis by injections of Neosalvarsan into the lateral ventricle*. Journal of Amer. med. Assoc., Bd. 65 (2147), 1915; Zeitschrift f. d. ges. Psych. und Neurol., Ref. 14, p. 193, 1917.

HIDAKA. *Zur Frage der Beziehung zwischen syphilis u. Rekurrenz-Immunität*. Zeitschrift für Immunität., Jahrg. 1913, 17.

IGGERSHEIMER und ITAMI. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., 1909, Bd. 61, p. 34.

JAHNEL. *Ueber einige Beziehungen der Spirochaeten zu dem paralytischen Krankheitsvorgang*. Zeitschrift f. die ges. Neur. u. Psych., Bd. 42, p. 21. — *Studien über die progressive Paralyse*. Arch. f. Psych., Bd. 57, H. 3. — *Ueber einige Beziehungen der Spirochaeten zu dem Paralytischen Krankheitsvorgang* Springer. Berlin, 1918. — *Ueber die Lokalisation der spirochaeten im Gehirn bei der progr. Paralyse*. Neurol. Zentalbl., 1917. — *Paralyse und Tabes im Lichte der modernen Syphilisforschung*. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, 14 Jg. 1917, 2.

JOACHIM. *Ueber 10 Fälle von geheilter Paralysis progr. nach Behandlung mit Tuberkulin.* Wiener klin. Woch., 1914.

JURMANN. *Zur Frage von dem Einfluss der Eiterungen.* Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. Ref., Bd. 1.

KARRER. *Ueber Typhus bei Geisteskranken.* Allg. Zeitschrift f. Psych., 1888, Bd. 44.

KIRSCHNER. *Zur Infektions Therapie der Dementia paralytica.* Neutherapie. Bleib. der Psychiatr. en Neur. Bladen, Jg. 1921, n. 6.

KRAEPELIN. *Lehrbuch der Psychiatrie, 8te Aufl.* — *Ueber den Einfluss akuter Krankheiten auf die Entstehung v. Geisteskrankheiten.* Arch. f. Psych., Bd. 11.

V. KRAFFT-EBING. *Die progr. Paralyse.* Nothnagels Handbuch.

KYRLE. *Fieber ein mesentlicher Hilfsfaktor in der Syphilistherap.* Wiener klin. Woch., 1917.

KNAUER. *Ueber die Behandlung der Paralyse und der Hirnsyphilis mit Sal. Injekt. in die Karotiden.* Münch. med. Woch., 1919, n. 23, p. 609.

LEVADITI et MARIE. *Le tréponème de la paralysie générale.* C. R. de l'Acad. des Sciences, 1914, t. 158, p. 1595. — *Etude sur le tréponème de la paralysie générale.* Annales de l'Inst. Pasteur, 1919, p. 33. 741; Annales de l'Inst. Pasteurs, 1920.

LEVADITI, MARIE et DE MARTEL. *Traitement de la paralyse générale par injection de sérum salvarsanisé sous la dure-mère cérébrale.* Comp.-rend. de la Soc. de Biol., 1913, t. 75. p. 567. — *Sur la technique du traitement intracranict de Paralyse générale.* Compt-rend. de la Soc. de Biolog., 1914, t. 76, p. 168. — *Injection du sérum salvarsanisé sous la dure-mère cérébrale.* Bull. méd., 1914. — *Paralyse und Salvarsanserum.* Derm. Woch., 1914.

LEVADITI, MARIE et BANKOWSKY. Annales de l'Inst. Pasteur. 1913, t. 7, p. 577.

LEVADITI. *Présence du tréponème dans le sang des paralitiques généraux.* C. R. de l'Acad. des Sciences, 1913, t. 157, p. 864.

MARCHAND. Psych. neurol. Woch., 1903.

MARINESCO. *Behandlung syphilit. Erkrankungen des Nervensystems mittels intra-arachnoidaler Injektion van Neo-Salv.* Zeitschrift f. phys. diat. Ther., Bd. 17, p. 194, 1913.

MATTAUSCHEK und PILCZ. *Beitrag zur Lues-Paralyse-Frage.* Zeitschrift f. ges. Neur. u. Psych. Orig., Bd. 8, 1912, und Bd. 15, 1913.

MEYER L. Berl. Klin. Woch., 1877.

MOLDOVAN. Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Bd. 21, 1914, p. 418.

MÜLLER R. *Ueber den Wirkungsmechanismus der parenteralen Protein-Körpertherapie bei lokalen Entzündungen mit besonderer Berücksichtigung der v. Wagner'schen Paralysebehandlung.* Psych. Neur. W., Bd. 19, H. 1 u. 2.

MÜHLENS, WEYGANDT und KIRSCHBAUM. *Die Behandlung der Paralyse mit Malaria und Rekrrenzfieber.* Münch. med. W., 1920, n. 29, p. 831.

MÜHLENS. *Ueber die parasitolog. und klin. Beobachtungen bei den Fieber-Impfungen. fier Paralyse.* Hemburger Aerztl. Verein-Sitzung, v. 29, juni 1920.

NASSE. *Neue Beobachtungen über den Einfluss des Wechselfiebers auf das Irresein.* Allg. Zeitschr. f. Psych., 1864, Bd. 21.

NEISSER. *Die paralytischen Anfälle.* Stuttgart, 1913.

NEUMAYER. Arch. f. Derm. u. Syph., 1916, 121; Dermat. Woch., 1917, 64.

NOGUCHI. Journal of exp. Mediz., 1912, p. 201; Münch. med. Woch., 1913, p. 14; Compt-rend. de la Société de Biolog., séance du 15 février 1913, t. 74, p. 7.

NONNE. Syphilis und Nervensystem, 1921.

OKSE Dr. B. *Ueber die Wirkung fieberhafter Krankheiten auf Heilung von Psychosen.* Arch. f. Psych., Bd. X, 1880, p. 248.

PICK. Progres med. Woch., 1879, 14.

PILEZ. *Ueber Heilversuche und Paralytikern.* Jahrb. f. Psych., Bd. 25. — *Zur Tuberkulintherapie der progr.* Paralyse Wiener med., 1907-1909. — *Zur Prognose und Behandlung der progr. Paralyse.* Zeitschrift f. d. ges Neurol. u. Psych., 1911, 4. — *Ueber die Behandlung der progr. Paralyse.* Neurol. Zentralbl., 1913, p. 1353.

PLEHN. Arch. f. Schiffs und Tropenhyg., Bd. 24, p. 17, Bd. 24, p. 225.

PLAUT. *Zur Fiebertherapie der progr. Paralyse mit bes. Berücksichtigung der Malaria tertiana.* Deutsche med. Woch., 1919, 48. — *Neue Probleme der Paralyse und Tabestherapie.* Psych. en neurol., Bladen, 1919. — *Die Behandlung der Lues des Zentral Nervensystems.* Zeit. für ges. Neur. u. Psych. Ref., Bd. 17, H. 5, 1919. — *Zur geschichte der Recurenstherapie.* Zeit. f. ges Neur. u. Psych., 1922.

PLAUT und STEINER. *Rekurrens-Infekt bei Paralytikern.* Arch. f. Psych., Bd. 61, 458. — *Ueber das Auftreten von Spirosomen und entzündlichen Veränderungen im Liquor bei Rekurrenzkranken.* Arch. f. Schiff und Tropenhyg, 1920, Bd. 24, p. 33. — *Rekurrenz-Infektion bei Paralytikern.* Zeit. f. ges. N. en P., Bd. 53, 103.

ROSENBLUM. Vedi OKSEE. Arch. f. Psych., Bd. X.

SANTANGELO SPOTO. *Le modificazioni indotte dal colera nelle varie forme psicopatiche.* Atti della R. Accademia delle Scienze mediche di Palermo, anno 1894.

SCHACHERL. *Zu ambulat. Tuberkulinbehandlung der syphilogenen Nervenkrankheiten.* Jahrb. f. Psych., Bd. 35.

SCHMIDT R. *Ueber Proteinkorpertherapie und über parenterale Zufuhr von Milch.* Med. Klin., 1916, n. 7. — *Zur Frage der Herdreaktion ihrer Spez. und ihrer diagnostisch therp. Bedeutung.* Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd 13, H. 1, 2; Zeitschrift f. klin. Med., Bd. 85, H. 3, 4. — *Ueber das Problem d. Proteinkörpertherapie.* Med. Klinik, 1920, n. 27, p. 695.

SCHMIDT R. und KATZNELSON P. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 83, p. 79, 275.

SCHRÖDER van der KOLK. *Pathologie und Therapie d.* Geisteskranheiten, 1863, p. 212. Schmidt's Jahrbücher, Ed. 107, p. 238.

SCHLAGER. *Oester. Zeitschr. f. prakt. Heilkunde* 1857 Wiener med. Woch., 1868.

SCHÜLE. *Klinische Psychiatrie. Ziemssen's Handb. d. spez. Pathologie und Therapie* 1886 *Beiträge zur Kenntnis der Paralyse.* Zeitschrift f. Psych., Bd. 32.

SICARD. Thèse de Lyon, 1907.

SPIELMEYER. *Anatomie d. Paralyse und Spirochaetenbefunde.* Zeitschrift f. ges. N. u. Ps., Bd. 41, H. 4, 5, 1918.

STERN. *Beeinflussung syphilit. Erscheinungen durch Nukl. hyperleukocytose.* Med. Klinik, 1907.

SWIFT. *Intraspinal Therapie of Syphilis of the Central Nervous System.* Journal of Americ. Med. Assoc., Bd. 65.

SWIFT and ELLIS. *The treatment of syph. affektions of the centr. n. s. with spezial reference to the use of intraspinal injektions.* Arch. of intern. Med., 1913 (3); Ref. Neurol. Zentralbl., 32. — *The effects of intraspinal injektions of salvarsan and neosalvarsan.* Journal of exp. medicine, 1913, 4. p. 18. — *Die kombinierte Lokal. und Allgemeinbeh. der Syphilis des c. N. S.* Münchner med. Woch., 1913, p. 1977.

TRAVAGLINO. *De psychose van den inlander in verband met zijn karakter.* Geneesk. Tijdschrift v. Nederl. Indie, 60, afl. 1, 1920.

WACHSMANN. *Erfolge der Tuberkulinkur Allg.* Zeitschrift f. Psych., 1880, 36.

WAGNER v. JAUREGG. *Ueber die Einwirkung fieberhafter Erkrankung auf Psych.* Jahrb. f. Psych. und N. 1887, Bd. 7, Schmidts Jahrb, 1887. — *Psychiatrische Heilbestrebungen.* Wiener med. Woch., 1895, 9. — *Ueber die Behandlung der progr. paralyse mit Bakterientoxin.* Wiener klin. Woch., 1913. — *Ueber die Einwirkung der Malaria auf die progr.* Paral. neurol. Woch., 1918, n. 21-22, 1918, 39-40, p. 251. — *Die Behandlung der progr. Paralyse. Tagung d. Psychiater in Hamburg* 1920. Münch. med. Woch., 1920. — *Die Behandlung der progr. Paralyse und tabes.* Wiener klin. Woch., 1921, n. 15, p. 171. — *Bericht über die Mal. Behandlung and Klinik Wagner: Tagung d. Psych. in Dresden, Mai 1921.* Ref. Zeitschr. f. d. ges. N. u. Psych., Bd. 25, H. 8, p. 511.

WEICHBRODT. *Die Therapie der Paralyse.* Arch. f. Psych., Bd. 61, 1919. — *Silbersalvarsannatrium und Sulfaxylatpräparat in der Paralysetherapie.* Deutsche med. Woch., 1918. — *Weitere therap. Versuche bei Paralyse.* D. med. Woch., 1919, n. 13, p. 357.

WEICHBRODT. *Experimentelle Untersuchungen zur Salvars. Therapie der Paralyse.* Deutsch. med. Woch., 1921, 3, p. 69.

WEICHBRODT und JAHNEL. *Einfluss hoher Körpertemperature auf die Spirochaeten und Krannkheitserscheinungen der Syphilis im Tierexperimente* Deutsche med. Woch., 1919, n. 18, p. 483.

WEICHHARDT. *Handb. d. Pathog. Mikroorg. Kolle u. Wassermann.* 2 Bd., p. 1949; Münch med. Woch, 1915, n. 45, 1918, n. 22.

WEICHHARDT und SCHRADER. *Ueber unspezifische Leistungs steigerungen (Protoplasmaaktivierung).* Münch. med. Woch., 1919, n. 11, p. 289.

WEYGANDT. *Klin. u. exper. Erfahrungen bei Salv. Injektion in das Central N. S. allg.* Zeitschr. f. Psych., Bd. 71, 6.

WEYGANDT und KIRSCHBAUM. Ref. Bei d. Tagung der Psych. im Mai 1921 in Dresden; Ztschr. f. Ges. N. u. Psych. Ref. Bd 27, H. 8, p. 511.

WEYGANDT und MÜHLENS. Mediz. Klin., 1920, p. 1246.

WEYGANDT, JACOB und KAFKA. *Klin. exper. Erfahrungen bei Salv.* Injekt. in d. Z. N. S. Münch. med. Woch., 1914, p. 1608.

ZEISS Rekurrenz und Nervensystem. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., Bd. 61, p. 250.

ZIEMANN. Malaria: Mense. Handb. d. Tropenkrankh., Bd. V., 1918.

Diritti di proprietà riservata. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel* POLICLINICO *o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

Roma, 1923 - Tip. Cartiere Centrali. L. POZZI, ed. *resp.*

Anno XXX Roma, 1° Aprile 1923 Vol. XXX-M (fasc. 4)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

DIRETTA DAL

Prof. VITTORIO ASCOLI

Direttore della R. Clinica Medica di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o *le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

Sindromi lontane della encefalite epidemica. (*)

Prof. dott. Alessandro Borgherini (Padova).

L'encefalite, che dominò epidemica nella regione veneta nell'inverno 1919-20 e si mantenne viva per un certo tempo anche dopo in forma sporadica, lasciò dietro a sè molte sindromi nervose, che durarono parecchi mesi ed alcune durano tuttora.

Uno sguardo generale a queste sindromi può riuscire ancora di qualche interesse, per quanto sieno numerose le osservazioni intorno ad alcune di esse, ed anche al recente Congresso di Medicina Interna a Napoli se ne sia parlato con tanta competenza.

Alcune di queste sindromi riproducevano più o meno fedelmente tipi clinici noti, corea volgare, mioclonia nell'una o nell'altra delle sue forme, mia-

(*) Questo lavoro fu terminato il 31 dicembre u. s. e consegnato per la stampa i primi giorni del gennaio successivo. Da quel tempo sono comparsi alcuni lavori di argomento affine, fra i quali ricordo, uno di Artom: *Sulle sindromi anatomo-cliniche del corpo striato*, ed uno dei dottori D'Antona e Vegni: *Su un reperto anatomo-patologico in un caso di encefalite epid. cr.*, pubblicati in questo periodico, numeri 1-2, Sez. Med., 1922. Sono lieto di incontrarmi su parecchi punti colle opinioni espresse da questi AA.

stenia grave, paralisi agitante, catatonia, demenza paralitica; altre presentavano quadri atipici risultanti da combinazioni di sintomi a volte strane, emiplegia spastica e mioclonia generalizzata, paresì ed atassia delle quattro estremità ricordante la atassia ereditaria di Friedreich, depressione fisica e psichica e stato catatonico, inversione del ritmo del sonno esaltamento psichico nel periodo d'insonnia e spasmi muscolari di torsione, e questa enumerazione potrebbe essere continuata; altre infine mostravano più semplicemente la alterazione di qualche funzione secretoria, scialorrea, albuminuria, poliuria semplice e glucosurica, o fatti di alterata innervazione vasomotoria, crisi cardiache ed angio-nevrotiche, accessi di tachicardia ed altre forme congeneri.

Vedremo più avanti come alcune di queste sindromi possano interpretarsi quali postumi di un processo ormai superato ed estinto; ma nella maggior parte devono ritenersi manifestazioni lontane di un processo di encefalite sempre in corso, esordita in forma acuta, divenuto cronico e che ha conservato anche nel tempo lontano la sua attività.

Di alcune di queste sindromi molti osservatori si sono occupati specialmente della parkinsoniana e della catatonica, più frequenti e meglio delineate; fu studiato il modo di loro formazione attraverso le diverse fasi della malattia; fu indagata la fisio-patologia; fu cercato alla lesione una sede anatomica; fu discussa la condizione patologica in quanto si possa pensare che il processo si trovi tuttora in corso di evoluzione. Quest'ultima questione riveste una speciale importanza non solo per quanto concerne la patologia dell'encefalite, ma anche per quanto in ogni singolo caso riflette la prognosi e l'indirizzo di terapia; e si connette all'altra questione, che riguarda la cronicità dell'encefalite, poichè non si può pensare a un processo, che si prolunghi oltre la fase acuta per mesi e per qualche anno, se non si ammetta la sopravvivenza del virus nei centri colpiti, con attività più attenuata ma che può ad ogni momento esaltarsi e manifestare la sua specifica funzione.

L'argomento adunque non è nuovo; se ne occuparono fra noi V. Ascoli, Medea, Rossi, Roasenda, Zuccola, Abbruzzetti, De Lisi, per tacere di molti altri nostrani e forestieri (1). Raccogliendo quante di queste sindromi riuscirono alla mia osservazione e facendone uno studio d'insieme avrò occasione di ritornare su l'una o su l'altra delle questioni più sopra accennate.

***

Ad un primo esame di queste sindromi emerge un fatto, che riguarda la alterazione della sensibilità. Fra i tanti casi cui verrò accennando, solo uno presenta sintomi motorî congiunti a sintomi sensitivi sotto forma di dolore ed ipoestesia dell'arto sup. d. e si riferisce ad una mioclonia generale associata a nevrite periferica, onde i sintomi dolorosi sono dovuti, non già alla

(1) La estesa bibliografia si può avere facilmente dalle Riviste di questi due ultimi anni; in molta parte fu raccolta dall'Abbruzzetti nella *Medicina pratica* di Napoli, 1921, fasc. 8-9, e dal De Lisi in questo periodico, n. 11 e 12 del 1921.

lesione centrale encefalica, ma a sovrapposizione di altra lesione, non legata necessariamente al processo. Il fatto dell'assenza di alterazioni della sensibilità ha tanto maggiore importanza, perchè se noi risaliamo la storia di queste sindromi, troviamo invece nella loro fase acuta iniziale le alterazioni della sensibilità occupare una parte preponderante.

In primo tempo infatti le alterazioni della sensibilità tanto generale che specifica furono in tutti i casi molteplici e di vario significato. Alcune, di carattere generico, come cefalea, rachialgia, iper- ed ipoestesie, pseudo-estesie, nevralgie multiple, s'incontrarono in molti casi e tanto più marcate quanto più l'esordio aveva carattere di acuzie. Sono manifestazioni che non conviene disgiungere da altre di lesa motilità, come contrattura nucale, convulsioni, vomito, di cui più innanzi sarà fatto cenno; e non hanno alcun significato specifico, ma s'incontrano in parecchi processi infettivi (meningismo), e in modo affatto conforme nella paralisi spinale acuta dell'infanzia. In questa malattia i sintomi di alterata sensibilità s'interpretano come dovuti a partecipazione delle meningi e delle radici nervose al processo tossi-infettivo, anche senza grave lesione anatomica, ma solo per fatti congestivi; e tale si può ritenere la patogenesi anche nell'encefalite. Queste alterazioni di significato non specifico, non legate strettamente al processo, dileguano col declinare della fase acuta della malattia.

Altre delle alterazioni di sensibilità nell'esordire della encefalite sono legate a complicazioni più profonde, ma pur esse non necessarie; tali la nevrite e la polinevrite di tronchi cerebrali e spinali. Presentatimi dal collega prof. Megardi, oculista, ho avuto occasione di osservare parecchi casi di nevrite ottica acuta durante la epidemia di encefalite, alcuni dei quali hanno precorso l'attacco, altri lo hanno accompagnato o seguito; eguale comportamento ebbero numerosi casi di nevrite e polinevrite periferica. In un ragazzino di Peraga (dott. Borin) all'inizio della encefalite si presentò una nevrite radiculare del plesso lombo-sacrale sin. ed Erpes Zoster alla regione lombare ed all'arto inferiore; in un uomo dello stesso paese per primo fatto si osservò una nevrite del N. crurale d. a cui seguì cistoplegia e solo dopo comparvero i sintomi cerebrali. Alterazioni dell'olfatto e dell'udito ho veduto, e pure di origine periferica. Queste lesioni di tronchi nervosi sono più profonde e durature che le precedenti; hanno sintomatologia tutta propria, staccata dalla sindrome encefalitica, possono accompagnarla in periodo lontano e anche durare oltre la stessa; fortunatamente, se furono abbastanza frequenti, furono in generale non gravi e con tendenza a dileguare superata la fase acuta.

Ma esistono alterazioni della sensibilità più proprie al processo di encefalite e sono legate a lesioni di centri e vie cerebrali.

Un ragazzo di 17 anni (dott. Cappella), ammalato con febbre elevata, cefalea, rachialgia, agitazione generale, presentava il giorno della mia visita dolori persistenti e vivi agli arti, dissociazione della sensibilità per cui si aveva specialmente nella porzione distale degli arti iperalgesia della cute con ipo-anestesia della stessa e della sensibilità muscolare e di posizione, inoltre movimenti coreiformi; questo complesso, che faceva ricordare la sindrome

talamica di Roussy, dileguò con la fase acuta dopo 4 o 5 settimane. In un uomo di 35 anni di Vo di Este, presentatomi dal dott. Fracasso, dopo la prima fase acuta, con febbre, cefalea, algie diffuse, si erano manifestati trisma, iperestesia nel dominio del V pajo di ambo i lati, scialorrea, sintomi che richiamavano alla mente una localizzazione ai nuclei del trigemino e vie efferenti; ed anche questa in breve dileguò. Altri nuclei di nervi cerebrali (IX) e forse qualche centro della corteccia possono contribuire a queste alterazioni della sensibilità più propria al processo di encefalite; ma in ogni caso, anche esse mostrano la tendenza a presto dileguarsi.

Come vediamo adunque sono specialmente le complicazioni della nevrite, quelle che insistono più a lungo e alle quali sono dovute più spesso le manifestazioni di lesa sensibilità nelle sindromi lontane; le altre sono preste a recedere od almeno ad attenuarsi, per cui nelle sindromi lontane raramente se ne trova indizio.

Questa facile regressione delle alterazioni di sensibilità indica chiaramente, che nei centri e vie a questa destinati il processo entra ma non rimane e non produce di regola profonde lesioni; onde è, che non si deve in questi centri e vie ricercare il campo principale di azione del processo infettivo.

***

Di minore rilievo e differente significato sono le modificazioni nel dominio della motilità. Non si trova rappresentata nelle sindromi lontane quella forma di mioclonia, che va col nome di corea elettrica, frequente nella fase iniziale; delle paralisi dei muscoli oculari residuano più spesso e solo quelle dei muscoli intrinseci al bulbo (m. di accomodazione e m. dello sfintere irideo); la corea volgare, pur frequente all'inizio, spesso cede il posto alla mioclonia; in alcune sindromi complesse (emiparesi ed emitremore, disfagia, scialorrea) si vede scomparire qualche sintomo (disfagia), attenuarsi qualche altro (emitremore, scialorrea); in generale si osserva predominare nelle sindromi lontane le ipocinesie a tipo di paresi, paralisi agitante, miastenia, catatonia, mentre le ipercinesie (crampi tonici e clonici, contratture) hanno tendenza a diminuire.

Le sindromi lontane sono per la maggior parte motorie; sorte in un tempo più o meno vicino all'attacco iniziale, vanno per via modificandosi; alcune manifestazioni si attenuano, altre dileguano; una stessa sindrome può essere in alcuni casi sostituita da altra pure motoria; il che dimostra che il processo centrale subisce fasi in qualche parte di attenuazione, in qualche altra di reviviscenza, ma che esercita la sua preponderante funzione nei centri e vie destinati alla motilità.

Modificazioni si notano anche nel campo psichico. Il delirio, a volte violento, più spesso a carattere allucinatorio e a contenuto professionale, cessa col cessare della fase acuta; in luogo del delirio in molti casi si osservano verbosità, emotività, allucinazioni, ed anche queste dileguano. Nelle sindromi lontane predomina uno stato di depressione psichica, che nelle fasi di riaccensione del processo, e in certi stati, come durante l'insonnia notturna, può subire un esaltamento.

***

Tutto ciò risulta fino a un certo punto intuitivo. Si comprende perchè col cedere della fase acuta scompariscano certi sintomi a carattere generale (cefalea, rachialgia, delirio, ecc.), che di questa fase sono gli esponenti; si comprende anche perchè certi sintomi motorî (contratture, spasmi clonici e tonici, ecc.) tendano ad attenuarsi, e in generale le ipercinesie cedano alle ipocinesie, poichè diminuisce l'attività del processo nei centri colpiti e anche i fatti congestizi diffusi fuori e lontano da questi centri vanno dileguandosi; ma non si spiega con questi criteri in modo persuasivo perchè le alterazioni sensitive, siano semplici o complesse, regolarmente dileguino, e di tutte le manifestazioni di lesa sensibilità centrale rimanga forse solo nelle sindromi lontane una scarsa traccia; e pure le alterazioni motorie, che sono le principali del quadro, col declinare della fase acuta tendano a ridursi a più semplice espressione. Evidentemente sta nella natura del processo un tale carattere di regressività, per cui esso tende ad abbandonare regioni prima occupate e nelle stesse dove si è stabilito tende a ridursi in più ristretti confini.

Questo andamento della encefalite ricorda quello della poliomielite acuta anteriore dei bambini (paralisi infantile di Heine-Medin).

Il paragone fra le due forme non è nuovo e fu sollevato specialmente rispetto alla topografia ed alla anatomia patologica del processo, il quale colpisce a preferenza i centri motorî ed ha partenza dai vasi; ma il paragone può estendersi pure alla evoluzione clinica e corrisponde più specialmente se si prenda a termine di confronto quella forma di poliomielite, che ha contemporanee localizzazioni encefaliche e fu descritta col nome di polio-encefalomielite (Strümpell). Di questa forma, che sopravviene più spesso in adulti, ho avuto occasione di osservare alcuni casi anni addietro in località fra loro vicine, a San Martino di Lupari (dott. Visonà) e a Presina (dott. Gasperini) e anche questi casi insorsero con sintomi tumultuari e complessi, febbre, delirio, cefalea, rachialgia, algie multiple, contrattura nucale e dorsale, spasmi clonici, ecc., che poi andarono lentamente attenuandosi; le alterazioni di sensibilità scomparvero colla fase acuta; la paralisi si delineò nettamente col decrescere dei sintomi diffusi irritativi e dapprima apparve estesa ad uno o più arti e completa, ma poi andò ritirandosi e lasciò liberi alcuni gruppi muscolari, altri parzialmente colpiti ed altri colpiti in modo più grave e duraturo. Per questo andamento il Barlow ha qualificato la paralisi infantile col nome di paralisi regressiva e la stessa qualifica si può attribuire all'encefalite, poichè anche in questa, dal primo esordire all'ulteriore decorso, i varii sintomi vanno via via attenuandosi ed alcuni a scomparire. Ma a questo punto si arresta l'avvicinamento delle due malattie; il processo nella poliomielite in 8 a 10 settimane si estingue; nella encefalite, come vedremo più innanzi, può durare lungamente allo stato cronico, dando luogo alle sindromi lontane, ed avere anche ricorrenti acutizzazioni; i due processi sono sostenuti da virus filtrabili, neurotropi, che hanno affinità ma non identità biologica.

***

Il modo di evoluzione delle sindromi lontane appare diverso secondo che la encefalite abbia esordito acuta, subacuta o lenta.

La encefalite epidemica fu riguardata comunemente come forma ad esordio ed andamento acuto, e tale è apparsa anche fra noi nel primo tempo della epidemia, quando i casi si videro iniziare con temperatura elevata, sintomi tumultuari, straordinaria impronta di gravità ed esito frequente letale (40 %). Fortunatamente ancora in questo primo tempo frammezzo ai casi acuti e gravi alcuni pochi si osservarono meno acuti o lenti e con minore mortalità; dopo qualche mese la maggioranza dei casi fra noi aveva assunto questo aspetto di relativa benignità; si comprende come il modo di formazione delle sindromi lontane riesca diverso nei primi e nei secondi.

Il caso seguente mostra uno dei modi più comuni di formazione di una sindrome lontana da una encefalite esordita acutamente:

Un uomo di 31 anni (Casa di Cura dott. F. Tessaro), nel marzo 1920 fu preso da febbre elevata, cefalea, rachialgia, agitazione fisica e psichica, delirio, sintomi di catarro acuto delle vie aeree superiori (naso, faringe, seni cranici, laringe), che si diffuse poi alle vie bronco-polmonali; in 9ª giornata lo colse un sonno profondo; al suo risveglio, in 15ª giornata, si sentiva migliorato, avvertiva depressione generale, mostrava diplopia e diminuzione del visus; in 25ª giornata si inizia una mioclonia agli arti di sinistra e tronco e dopo 10 giorni anche agli arti di destra; agli arti di sinistra coll'accentuarsi della mioclonia si svolge lentamente una emiparesi a contrattura flessoria, che all'arto superiore per causa della sua intensità diviene dolorosa; si aggiunge scialorrea, disfagia e trisma; in 8ª settimana il quadro è completo.

Questa sindrome tanto complessa esordì in forma acuta e tumultuaria con sintomi a carattere generico, nei quali non trovasi alcun accenno alla sindrome propria encefalitica, che si svolge più tardi dalla 5ª alla 8ª settimana; e in questa sindrome poi è scomparsa ogni alterazione precedente della psiche e della sensibilità generale e si presentano solo alterazioni della motilità, qualcuna delle quali poco dopo dilegua (trisma e disfagia) e le altre permangono, subendo a quando a quando oscillazioni di grado.

In altri casi con poche varianti i fatti si svolsero in modo analogo.

Un ragazzo di 15 anni, di Battaglia, fu colto da encefalite acuta nel febbraio 1920 con febbre alta, cefalea, agitazione, delirio, continuati 12 giorni; seguì letargia; a risveglio completo in 3ª settimana dopo una tregua di qualche giorno si rinnovarono la agitazione e il delirio e il paziente fu ospitalizzato. Nel giugno subentra un periodo di calma, che sembra avviare alla guarigione e il malato ritorna in famiglia, ma allora comincia a svolgersi un quadro, che si completa lentamente in una sindrome catatonica a cui non manca lo speciale stato psichico, e la forma, più attenuata, persiste ancora a 22 mesi dall'esordio.

Anche in questo caso, iniziato in modo acuto con sintomi di sopraeccitazione a carattere generico, segue letargia, poi tregua di alcuni giorni e quindi

nuova agitazione psichica; solo in 3° mese si insedia la sindrome a tipo catatonico, che perdura presso che immutata.

Si potrebbero aggiungere esempi di sindrome coreica, miastenica, parkinsoniana, emiplegica, originate da encefalite acuta e grave, fattesi emergenti la 4ª e la 6ª settimana, o più avanti, alcune preannunciate nella fase iniziale da qualche sintoma, altre venute quasi di sorpresa senza segni precursori e perdurate immobili per tutto il decorso, toltene oscillazioni di gravità.

La immobilità non è di tutti i casi, e non è raro anzi osservare in alcuni una mutabilità di forma, vale a dire il passaggio da una sindrome ad un'altra, affini fra loro, come da una corea volgare ad una comune mioclonia, da una corea elettrica ad un paramioclono del tiipo di Friedreich, da una sindrome parkinsoniana ad una catatonica; e persino si può osservare una successione di forme cliniche diverse col ritorno alla forma primitiva.

Un uomo di 28 anni, di Legnaro (dott. Venturini), colpito da encefalite ad esordio acuto e grave nel febbraio 1920, presentava nell'aprile il quadro di una forma catatonica, che si avvicinava al tipo di Kahlbaum, compreso uno stato psichico pressochè demenziale; nel giugno e più nel luglio questa sindrome andò lentamente modificandosi ed assunse il quadro della paralisi agitante, ma anche questa andò poi dileguandosi fino a lasciare una paraparesi spastica inferiore.

In un ragazzo di Dolo (prof. Verson) dopo la prima fase acuta nel gennaio 1920 si ebbe un periodo di mioclonia, marcata specialmente alla faccia; nell'aprile e maggio sindrome parkinsoniana alla metà destra, e dopo una tregua di apparente guarigione, ricomparsa della stessa sindrome (tremore involontario, rigidezza muscolare, debolezza motoria) all' arto inferiore di sinistra.

In questi due casi la sindrome, perdurata un certo tempo, si muta in altra a tipo diverso e questa in una terza, e nell'ultimo caso si ha il ritorno alla sindrome primitiva.

A questi casi ad esordio acuto e grave appartengono le forme di encefalite, che nella loro evoluzione più si avvicinano alla polio-mielite di Heine-Medin.

***

La encefalite ad inizio meno acuto od anche lento ed afebbrile ha avuto in generale decorso meno grave e dato maggior numero di guarigioni in primo tempo, ma ha lasciato dietro a sè delle sindromi, che per intensità e durata non cedono alle precedenti.

Un uomo di 35 anni, di Lamon Bellunese (dott. De Lena), è preso nel febbraio 1920 da leggero innalzamento termico accompagnato da sintomi, che suggeriscono l'idea di un attaccato d'influenza: cefalea frontale, artralgie, mialgie, dolori ai bulbi oculari, intasamento della mucosa al rino-faringe e seni cranici, lieve tosse, inappetenza, lingua coperta; guarisce in una setti-

mana e riprende le abituali occupazioni, ma la sua cenestesi è alterata e la memoria indebolita. Passano 10 giorni e comincia a presentare un quadro, che nell'aprile ad una mia visita si rivela come di una sindrome catatonica, in cui non manca lo speciale stato della psiche, e tale sindrome rimane per 13 mesi, con alternative di grado, che persino hanno fatto credere a guarigione, e l'ammalato finì suicida.

Questo caso nel suo esordire fa pensare ad un leggero attacco d'influenza; la sindrome propria encefalica si inizia fra la 3ª e la 4ª settimana e si completa oltre l'8ª, assumendo una considerevole gravità.

Va rilevato, che l'esordio a carattere influenzale fu comune in questi casi di encefalite meno acuta o lenta, e non mancò neppure in qualche caso acuto, come nel primo sopra riferito; e molto diffusa fra i medici di qui fu l'opinione, che l'encefalite derivi, con qualche modificazione biologica, dallo stesso elemento infettivo dell'influenza e che la diffusione ai centri nervosi avvenga attraverso la mucosa del naso-faringe e dei seni cranici, come tenderebbero a dimostrare le indagini recenti di laboratorio (1).

L'inizio può decorrere con sintomi tanto vaghi e miti da passare senza osservazione e a mala pena si giunge a fissarlo. Un ragazzo di 19 anni, di Schio (dott. Novello), nel dicembre 1919 fu preso da debolezza generale, cefalea, vertigini, e rimase fuori di letto; nel gennaio 1920 fu obbligato a letto alcuni giorni con movimenti coreici agli arti superiori ed insonnia; seguì sopore e la vista era obnubilata; nel febbraio si palesò indebolimento motorio e rigidezza agli arti di destra, nel maggio anche di sinistra e tendenza alla retrogradazione; questi fatti durarono pressochè immutati fino all'aprile 1921 in cui l'esame rilevava: paresi ai 4 arti, più spiccata a quelli di destra, un certo grado di rigidezza muscolare, clono del ginocchio, Babinski e Romberg marcati, movimenti volontari atassici, disartria della parola, linee iperemiche cutanee manifeste e durature, al fondìo dell'occhio vene della papilla dilatate, arterie sottili.

In questo caso ad inizio subdolo, a due tappe, la sindrome encefalitica subì nel suo decorso delle modificazioni e fu completamente evoluta intorno al 6° mese.

Infine si trovano casi ad esordio ancora più incerto e in cui ogni indagine smarrisce.

Una giovane sposa di Castelbaldo (dott. Marchetti) allattava il suo bambino da 4 mesi quando fu presa nel gennaio 1920 da insonnia notturna accompagnata da inquietudine; dormiva nel giorno alcune ore ed era depressa e melanconica; perdurò in tale condizione 8 mesi, continuando l'allattamento, poi migliorò e parve per qualche settimana guarita, quando fu presa da emiparesi destra, stupore e stato catatonico, tuttora persistenti; nel maggio ultimo scorso l'esame rilevava, oltre questi fatti: linee iperemiche cutanee intense, esagerati riflessi rotulei, occhio normale. La preesistenza dell'insonnia

(1) LEVADITI e HARVIER. *Ann. de l'Institut Pasteur*, n. 12, 1921. — A. PICK. Journ. de Méd. de Lyon, 1921, n. 24. (Estr. Gazz. Ospit., 1921, n. 19).

agitata, la esistenza attuale della sindrome catatonica, tanto comuni nella encefalite, insieme agli esagerati riflessi vasculo-cutanei e tendinei fanno pensare che siasi trattato di una forma encefalitica ad esordio latente.

***

Il *decorso* di una sindrome non è sempre uniforme; avviene non di raro che la forma peggiori in modo rapido o lento senza causa apparente e il peggioramento può mantenersi entro la stessa sindrome, ma può anche avvenire col passaggio ad altra sindrome, affine o diversa.

Una signora di Piazzola (dott. Zambler) nel gennaio 1920 ammala di encefalite ad inizio non grave con carattere influenzale e dopo alcune settimane presenta un quadro che ricorda la demenza paralitica e fa pensare ad una localizzazione corticale; il quadro rimane immutato per alcuni mesi, poi migliora lentamente fino a rimanere residuo soltanto un certo grado di indebolimento mentale congiunto ad accentuazione dei riflessi rotulei e vasomotorî cutanei; nella primavera scorsa la condizione si aggrava ed entrano in scena sintomi nuovi, disfagia, disartria della parola, scialorrea, che fanno pensare ad una localizzazione nello striato.

Si può avere invece un miglioramento e questo avanzare al grado da simulare una guarigione, per cui non è mai abbastanza prudente la riserva nel pronostico.

Uno degli ammalati di catatonia sopra ricordati fu licenziato in condizioni molto migliorate, ma persistevano ancora una lentezza dei processi di ideazione, pupille tarde alla luce, al fondo dell'occhio vene papillari dilatate, arterie ristrette, contorno della papilla in qualche settore confuso, riflessi rotulei e vasomotorî cutanei esagerati. In famiglia il miglioramento avanzò e l'ammalato riprese le abituali occupazioni; dopo due mesi seguì un ritorno dello stato catatonico, meno grave, che più presto migliorò e il malato parve di nuovo guarito; ma il tono del sentimento era depresso; l'ammalato a volte era triste ed aveva spiccate reazioni emotive. Nel paese una ragazza si suicidò con un colpo di rivoltella al capo; l'ammalato ne parlò con turbamento per una settimana, poi si suicidò pure con un colpo di rivoltella al capo, imitando il gesto insano della fanciulla.

In un ferroviere fuochista di locomotiva, egualmente ammalato di sindrome catatonica, la guarigione indusse a concedere la ripresa del servizio nei due mesi di ottobre e novembre 1920; una rapida ricaduta obbligò a rinchiudere l'ammalato nel manicomio in causa di una grave agitazione psichica.

Gli esempi di queste apparenti guarigioni, peggiorate per inconsulto abbandono di ogni cura e riguardo, furono frequenti; e in molti si potè notare anche durante il periodo migliore la persistenza di alcuni sintomi riferibili alla psiche, ai riflessi tendinei e vasomotorî cutanei, alla circolazione profonda dell'occhio, i quali attestavano dell'ancora persistente attività del processo.

***

Mi sono indugiato a rilevare questi fatti, noti partitamente ma nel loro insieme non a sufficienza valutati, perchè valgono alla dimostrazione che le sindromi lontane non rappresentano forme inerti, reliquati o postumi di un processo già superato e spento, ma forme attive e mobili, nelle quali si incontrano durante il decorso fasi di miglioramento, che sembrano guarigioni, e fasi di peggioramento e perfino trasformazioni, ed attraverso i vari periodi mostrano la presenza costante di alcuni sintomi relativi specialmente allo stato della psiche, alla circolazione del fondo dell'occhio, ai riflessi tendinei e vasocutanei, i quali attestano della permanenza e continuità del processo primitivo.

Con ciò non è detto che tutti gli stati morbosl conseguenti alla encefalite si prestino a tale interpretazione. Si son visti superstiti uno stato depressivo psichico con esaltamenti ricorrenti, un deperimento organico generale, una tachicardia parossistica, una emiparesi spastica, tremore, scialorrea, ed altre condizioni morbose persistere immobili per molti mesi senza accompagnamento di alcuno di quei sintomi qui ricordati, i quali attestano con la loro presenza che il processo è sempre attivo e con la loro assenza giustificano il giudizio che esso sia definitivamente spento; tali reliquati inerti rappresentano veri postumi della malattia.

Questo modo di considerare le sindromi lontane ha importanza oltre che per la più esatta conoscenza della patologia della encefalite, anche per la prognosi e la terapia. Non è indifferente per un giudizio sull'andamento ulteriore della sindrome sapere che il processo non è del tutto esaurito, ma è ancora attivo o per lo meno in condizioni di potersi riattivare; e riguardo all'importanza terapeutica, accenno solo al fatto che forme giudicate inattive e spente, e perciò abbandonate alle vicende della vita comune, si videro perseverare ostinatamente od anche acutizzarsi e peggiorare, mentre rimesse ad un regime più rigoroso, compreso in alcuni casi l'isolamento, presto si modificarono favorevolmente od anche giunsero a guarigione. Così una signorina di Attinis (Udine) sottratta all'ambiente di vita ordinaria e posta nella solitudine di un angolo di spiaggia adriatica, guarì in breve di una sindrome agripnica (insonnia tranquilla notturna); ed un ragazzo di Dolo (Venezia) ammalato da 12 mesi d'insonnia e crampi muscolari di torsione aveva conseguito con qualche mese d'isolamento un notevole vantaggio, che colla sospensione ha presto perduto.

***

Esempi illustrativi di queste sindromi lontane si riscontrano anche nelle relazioni dei primi osservatori. Economo riferisce di un suo caso andato a soccombenza dopo due anni con una sindrome costituita da movimenti atetosici, alterazione del linguaggio e disfagia decorsa con alternative di miglio-

ramento e peggioramento (1). L'autore accenna come a fatto raro alla trasformazione della encefalite acuta in cronica (2) e fa menzione di qualche altro suo caso e di quello a decorso cronico descritto da V. Ascoli (3); ma dal tempo di queste osservazioni (1916-17) la patologia si è arricchita di un considerevole materiale, in cui furon visti molti casi ad inizio acuto o lento prolungarsi per mesi o per qualche anno, con sindrome immobile o mutevole, per i quali bisogna pensare, come Economo per il suo caso, che in essi « il « virus non sia stato vinto completamente durante il periodo acuto della ma- « lattia, ma sia sopravvissuto determinando cronicamente delle riacutizzazioni « intermittenti » (4).

Gli esempi illustrativi non mancano anche dopo e vanno a conferma del pensiero di Economo; accenno ad alcuni. Trétialhoff e Bremer (5) in un caso deceduto dopo 5 mesi e mezzo di malattia trovarono focolai infiammatorî con infiltrazione linfocitaria perivasale; Harvier e Levaditi (6) in una donna morta dopo 5 mesi di malattia riscontrarono lesioni ai peduncoli e *locus niger* e la sostanza nervosa in queste sedi si è mostrata virulenta pel coniglio (morte in 3ª settimana); Gamna (7) in un caso a decorso subacuto, durato 2 mesi, riscontrò pure all'esame istologico numerosi focolai di infiltrazione in prevalenza linfocitaria.

Nel campo clinico i contributi sono più numerosi. Per citare qualcuno dei nostrani, il Medea, che ha fatto argomento di considerazione le sindromi coreica, parkinsoniana e psichica con agitazione notturna, sulla loro patogenesi si esprime dicendo, che rappresentano « gli esiti o meglio la continuazione di « forme acute dell'encefalite epidemica, insorta tanto tempo addietro » (8). Il Roasenda, a proposito di 3 casi di inversione del ritmo del sonno, dice che potrebbero essere dovuti « ad esiti o fors'anche a processi infiam- « matorî tuttora persistenti in qualche punto del nevrasse » (9). Più esplicito si mostra l'Abbruzzetti (10) il quale, nella illustrazione di un suo caso a sindrome parkinsoniana in cui spiccano la cronicità e il polimorfismo, pensa « che «esistano vere forme croniche che si instituiscono dopo un attacco acuto, « forme sempre in evoluzione, suscettibili talora di guarire, ma spesso capaci « di indurre la morte dopo molti mesi di malattia ». E il De Lisi chiude un suo studio sul parkinsonismo da encefalite epidemica dichiarando che « per « varie ragioni cliniche e specialmente per l'andamento della malattia sembra « essere ancora presente nell'organismo dell'infermo la tossina dell'encefalite « letargica » (11).

(1) Il Policlinico, Sezione Medica, fascicoli 3-4, 1920, Caso XII, pag. 106 e 134.
(2) Id., pag. 95.
(3) Id., pag. 122-123.
(4) Id., pag. 123.
(5) Revue Neurol., 1920, n. 7.
(6) La Presse méd., dicembre 1920.
(7) Riv. di Pat. Nevr., 1921, n. 9-10.
(8) Pensiero Medico, 30 novembre 1920.
(9) Il Policlinico, Sezione pratica, fasc. 6, febbraio 1921.
(10) La Medicina pratica, Napoli, 31 agosto 1921.
(11) Il Policlinico, Sezione Medica, 1921, fasc. 11 e 12.

Nell'andamento di queste sindromi, come ho rilevato, avvengono talvolta delle soste che hanno l'apparenza di guarigione e durano molti mesi; anche in questi casi si deve pensare alla sopravvivenza del virus nei centri nervosi per un tempo lungo, durante il quale esso è reso inattivo da condizioni speciali di difesa organica, ma cessando queste ne avviene la reviviscenza.

Fra i casi di Economo è interessante a tale riguardo il primo (1), che superò dal febbraio al maggio una forma grave di encefalite e morì alla fine del giugno di pleuro-polmonite acuta. Questo caso, giudicato clinicamente guarito dalla encefalite, presentava all'esame istologico in alcuni tratti della zona cerebrale colpita (dai gangli della base al bulbo) l'infiammazione ancora in corso e fra gli elementi di infiltrazione si notavano pochissimi linfociti e moltissime cellule vescicolari a nucleo oscuro eccentrico. Evidentemente in questo caso il processo non era del tutto spento, malgrado non desse manifestazione di sè e il caso fosse ritenuto guarito; e tale deve ritenersi la condizione patologica nei casi di apparente guarigione sopra ricordati, pei quali si può a buon diritto pensare che da questi focolai silenziosi il processo, anche dopo mesi di sosta, possa riprendere e riprodurre una sindrome, che pareva definitivamente guarita.

Accenno sommariamente ad alcune di queste sindromi da me osservate.

***

La *sindrome coreica* e la *mioclonica* sono affini e in alcuni casi si è vista la prima passare alla seconda.

Una ragazzina di Lietoli (dott. Vincenzi) nel febbraio 1920 ammalò di febbre con sintomi influenzali e dopo una breve sosta presentò una corea gesticolatoria con tumefazione dolorosa delle glandule salivali (parotide di destra e sottolinguali), scialorrea, ambliopia, iperemia del fondo oculare ed edema peripapillare, dermografismo rosso; dopo 5 settimane i movimenti coreici lentamente scomparvero e si sostituirono ad essi delle contrazioni muscolari croniche, dapprima scarse, poi più numerose, diffuse per gli arti e tronco, le quali durarono alcuni mesi.

Oltre il passaggio lento dalla corea alla mioclonia, questo caso presentò una adenite salivale, da me osservata anche in due casi a sindrome catatonica; secondo il Netter questa adenite fu abbastanza frequente nella encefalite ed accenna ad affinità fra encefalite, idrofobia e parotite epidemica; le tre infezioni prodotte da virus filtrabili, oltre a presentare in comune la adenite, sono accompagnate da un complesso di siptomi nervosi ben noti nelle due prime e nella parotite indicati da leucocitosi del liquido cef. rach., bradicardia, Kernig e non di rado paralisi di varia sede ed origine (2). L'interpretazione dell'adenite salivale non può essere ambigua; essa è data dall'invasione di germi dal cavo orale verso le glandule, il che trova appoggio nelle

(1) Loc. cit., pag. 96 e 133.

(2) La Presse Méd., n. 19, 20 e 38, anno 1920.

vedute recenti di Levaditi, Harvier e Nicolas (1), i quali ritengono il virus dell'encefalite della stessa natura del comune virus salivale e lo fanno derivare da questo in seguito all'esaltazione della sua virulenza, per cui esso acquista la nuova proprietà di attaccare le cellule nervose del mesencefalo (affinità neurotropa); però alla formazione dell'adenite deve concorrere anche la lesione centrale nervosa, la quale, generando la scialorrea, predispone il tessuto glandulare.

Nelle sindromi lontane fu più frequente la mioclonia, localizzata o generalizzata, sotto la forma comune a contrazioni isolate ripetute a brevi intervalli con scarso effetto motorio, ovvero sotto una forma simile al paramioclono di Friedreich a contrazioni aggruppate di muscoli non sinergici e quindi senza effetto motorio, in alcuni casi meno numerose (5-10 al minuto), in altri casi più (20-30 al minuto), e spesso simmetriche nelle due metà.

La forma di mioclonia a tipo di corea elettrica fu propria e frequente nella fase acuta iniziale e non si incontrò fra le clonie delle fasi successive; si distingue dalle precedenti, perchè in essa le contrazioni sono diffuse per distretti nervosi, ritmiche, esplosive, in alcuni casi simmetriche, con effetto spiccato motorio, a gruppi di 4-8, cui segue esaurimento della funzione muscolare che nelle pause si ricupera. Questa forma si avvicina al tipo descritto da Dubini (2) ed illustrato fra gli altri da Pignacca (3) e da Grocco (4), ma se ne differenzia per vari caratteri, non ultimo quello che i gruppi mioclonici non passano a vere paralisi, durature ed irreparabili, come nella corea elettrica del Dubini. Malgrado queste differenze cliniche alcuni osservatori sono d'avviso che encefalite epidemica e corea elettrica del Dubini rappresentino una stessa entità clinica e la epidemia recente di encefalite si debba ricongiungere alle epidemie di corea elettrica del secolo scorso (5).

La questione rimane insoluta mancando gli argomenti positivi per poterla decidere, primo la conoscenza esatta dell'elemento infettivo; ma non è permesso passare sotto silenzio l'opinione in proposito del prof. Achille Monti, il quale con Grocco e con Stefanini osservò molti anni addietro casi di corea elettrica con due necroscopie e nella recente epidemia di encefalite ebbe a disposizione un ricchissimo materiale con 66 necroscopie, cosicchè ha potuto stabilire un raffronto fra le due forme morbose e concluse per la loro netta differenziazione (6).

Una forma dolorosa di mioclonia hanno descritto Sicard e Paroff col nome di Kinesalgia e ritenuta a sede talamica (7); ma non sempre il sintoma dolore è di origine centrale. In un caso di mioclonia riguardante un operaio di Schio (Casa di cura dott. F. Tessaro) la clonia generalizzata era più intensa al-

(1) Soc. de Biol. Presse Méd., 6 luglio 1921.
(2) An. Univ. di Med. Genova, 1846, fasc. 349, pag. 5.
(3) *Corea Elettrica*, ecc. Pavia, 1868.
(4) An. Univ. di Med. e Chir., vol. 269, anno 1886.
(5) RONCHETTI. Il Policlinico, Sezione pratica, fasc. 25, giugno 1920.
(6) Soc. Lombarda Scienze mediche e biologiche. Milano, seduta 12 febbraio 1920.
(7) La Presse Méd., 16 giugno 1920.

l'arto superiore destro nel quale aveva sede un dolore vivo lungo alcuni tronchi nervosi e dall'insieme di sintomi era dato stabilire la presenza di una nevrite del plesso brachiale.

La diagnosi di localizzazione è sempre in queste forme problematica; ma dall'esame complessivo dei singoli casi, come più innanzi verrò meglio rilevando, l'attenzione è richiamata più specialmente al sistema gangliare lenticulo-striato.

Alle mioclonie si ricongiunge il singhiozzo, osservato durante la epidemia abbastanza di frequente o come residuo di una clonia diffusa o come clonia primitiva ed isolata.

Una ragazza di 23 anni nel febbraio del 1920 fu colta da febbre con sintomi a carattere influenzale; cessata la febbre dopo breve sosta si manifestarono contrazioni cloniche diffuse agli arti e torace durate 4 settimane, che andarono poi scomparendo fino a limitarsi al diaframma e qui perdurarono per oltre 6 settimane; apparivano a gruppi di 2-3, alla distanza di qualche minuto, senza tregua nel giorno e sospese nella notte 4-5 ore. Questo caso ne ricorda 2 altri del febbraio 1920, nei quali il clono del diaframma è comparso isolato esordendo con febbre e sintomi generali a carattere influenzale a cui seguirono le contrazioni cloniche del diaframma senza grido ispiratorio.

Il Micheli ha osservato nello stesso periodo di tempo una piccola epidemia di singhiozzo e come precedenti osservatori in Francia e Svizzera anche egli la considera della stessa natura della encefalite (1); è noto come anche nell'inverno 1920-21 si siano avuti casi di singhiozzo in coincidenza con una leggera riacutizzazione della encefalite (2). Ma questa interpretazione del singhiozzo non è condivisa dai dottori Pontano e Trenti della Clinica di V. Ascoli (3), che in base a loro osservazioni vogliono vedere nel singhiozzo una forma di natura affatto distinta dalla encefalite.

***

La *sindrome catatonica* fu una delle più gravi e persistenti, e alcuni esempi si osservano tuttora. Essa è affine alla sindrome parkinsoniana; si sono presentati molti casi con sintomi propri dell'una e dell'altra forma per cui alcuni osservatori tendono a fare delle due una sindrome sola e non è raro il passaggio dall'una sindrome all'altra; ma l'affinità spicca ancora più quando se ne consideri la fisiopatologia; ambedue infatti riposano sopra una alterazione del tono muscolare, che si presenta in eccesso, e la ipertonia è di origine extra-piramidale. È noto che sulle cellule motrici delle corna grigie anteriori del midollo spinale, oltre al sistema delle vie piramidali che conduce gli eccitamenti intenzionali della corteccia, agisce un altro sistema (fasci rubro-spinale e vestibulo-spinale), che sta fuori delle vie piramidali, con-

---

(1) Giornale di Medicina pratica. Livorno, luglio 1920, n. 7.
(2) ZUCCOLA. Il Policlinico, Sez. prat., n. 4, 1921.
(3) Il Policlinico, Sez. prat., n. 35, 1921.

duce eccitamenti automatici incoscienti raccolti da centri sottocorticali (corpo striato, nucleo rosso, nucleo di Deiters) ed ha parte preponderante nel mantenere l'equilibrio del corpo e nel regolare il tono dei muscoli. La ipertonia in ambedue le sindromi deriva dal fatto, che l'azione dei due sistemi sulle cellule motrici spinali non si trova come di norma bene bilanciata, ma prevale quella del sistema automatico. Nella sindrome parkinsoniana il fatto sembra abbastanza chiarito; infatti la lesione in questa sindrome viene collocata o solo o in prevalenza al globo pallido (Hunt, J. e C. Vogt), che ha azione inibitrice sui centri sottostriati; e i sintomi consistono specialmente nella rigidità e nella perdita o diminuzione dei movimenti automatici come quelli del dondolamento delle braccia nel camminare e come l'ammiccamento, mentre i movimenti volontari sono permessi in rapporto all'integrità del fascio piramidale.

Nella sindrome catatonica il fatto apparisce meno chiaro ma non meno persuasivo; la lesione si presenta di solito oltrechè in alcuni centri sottocorticali anche alla corteccia ed è frequente nella sintomatologia l'accompagnamento di sintomi psichici; ragion per cui Kinnier Wilson fa di questa sindrome, che egli chiama semplicemente catatonia, un tipo corticale della encefalite. Bisogna però dire che le manifestazioni psichiche possono anche mancare e dominano allora soltanto quelle motorie, tra cui caratteristica la posa plastica o catalettica; in questi casi non infrequenti vi ha ragione a pensare che sia compromessa la funzione del cervelletto, sia per lesione dell'organo stesso, sia anche solo per lesione delle sue vie efferenti; e il Fragnito (1), in un suo caso, ammette appunto la sede attorno al nucleo rosso, dove convergono i peduncoli cerebellari superiori. Comunque stiano i fatti, la lesa funzione del sistema extrapiramidale è manifestata anche nella sindrome catatonica dalla diminuzione e scomparsa dei movimenti automatici e dalla limitazione di quelli intenzionali.

L'affinità fra le due sindromi si è rilevata anche nei rapporti endocrino-simpatici; il riflesso oculo-cardiaco e la reazione alle comuni sostanze simpatico-trope e autonomo-trope depongono nelle mie osservazioni per una prevalenza del sistema vagale.

Fra le due sindromi però esistono delle divergenze cliniche, per cui non è permesso riunirle e confonderle insieme e si presentano esempi distinti dell'una e dell'altra forma. Senza discendere a sottili dettagli di semiotica, una prima differenza si rileva nei casi tipici alla semplice ispezione. L'atteggiamento rigido nella sindrome parkinsoniana non risente influenza o solo scarsa da parte della psiche ed è come inanimato; la faccia è inespressiva; ogni movimento intenzionale è lento; il cammino può assumere accelerazioni o deviazioni, sulle quali la volontà non esercita azione di arresto. Nella sindrome catatonica si ha la stessa rigidezza ma più sostenuta e animata, la faccia esprime lo stupore, il movimento intenzionale è più facilmente dominato e

(1) Giornale del Med. Prat. Livorno, 1920, n. 3 e 4.

corretto dalla psiche, l'atteggiamento ha una espressione particolare per cui si dice *statuario* e conserva sempre una certa animazione. Ma la differenza principale fra le due sindromi consiste nel comportamento diverso della rigidità muscolare. Si voglia abdurre e sollevare il braccio destro in posizione orizzontale: nel parkinsoniano la rigidità oppone una resistenza, che cresce mano mano si allarga il movimento e può anche impedirne la riuscita, ma sospesa la trazione per effetto della persistente rigidità l'arto precipita nella posizione di riposo; nel catatonico, sollevando l'arto si ha la sensazione come di incontrare una resistenza pastosa, la rigidità dei muscoli della spalla cede, l'arto giunge alla posizione voluta e in questa i muscoli, specialmente il deltoide, il cucullare, il sopraspinato, entrano in uno stato di contrattura, si vedono sporgere nella loro massa e alla palpazione si sentono di una consistenza lignea; il braccio resta immobilizzato nella nuova posizione e vi rimane per alcuni minuti senza oscillazioni, senza palese affaticamento e senza concorso della volontà, per solo automatismo; poi la contrattura lentamente cede e l'arto scende con lentezza alla posizione di riposo.

Lo stato di ipertonia quindi è differente nelle due sindromi, stabile nella parkinsoniana, labile nella catatonica, nella quale ultima cede, ma riprende tosto nella posizione nuova raggiunta, con intensità anche maggiore e con distribuzione di grado diverso fra i vari muscoli, come se un impulso intenzionale fosse diretto sopra di questi, allo scopo di ottenere e conservare quel dato speciale atteggiamento. Il fenomeno, come è qui descritto, succede senza il concorso della volontà e dell'attenzione ed è un fatto di automatismo incosciente; ma è possibile in qualche caso che la coscienza sia presente e vigile e che la posa venga assunta dal soggetto dietro comando e per atto di propria volontà; anche in questo caso però a bene osservare un certo automatismo si riscontra nella esecuzione dell'atto, e specialmente la conservazione della posa per un tempo lungo avviene senza intervento di volontà da parte del soggetto.

A voler ricercare più a dentro la fisiopatologia del fenomeno giova ricordare, che in ogni movimento intenzionale entra in giuoco un assieme d'impressioni sensitive che partono dagli organi in movimento (muscoli, tendini, legamenti, estremità ossee articolari) ed arrivano ai centri nervosi, arrestandosi fuori del campo della coscienza. Sono queste impressioni, che determinano la coordinazione del movimento; esse arrivano a centri sottocorticali, su cui originariamente la psiche esercitava un controllo, ma che poi a poco a poco si resero indipendenti, onde la coordinazione è divenuta un fatto automatico. Nel fenomeno catatonico in esame, provocando l'abduzione e la elevazione dell'arto si determina lo stesso risveglio di impressioni sensitive; i centri sottocorticali rispondono con un'azione, che è coordinata come nell'atto intenzionale, ma che sorpassa i limiti normali, in quanto i muscoli subiscono una contrattura e l'arto irrigidisce nella nuova posizione. Con tutto ciò il meccanismo intimo del fenomeno resta pur sempre oscuro e solo è permesso di dire che l'azione si svolge nel campo del sistema automatico extrapiramidale e che il cervelletto deve avere una parte preponderante.

Il fenomeno fu chiamato flessibilità cerea dei muscoli, catalessia, catatonia, ma poichè nei nomi si racchiude un concetto, non è indifferente la scelta dell'uno o dell'altro (Fragnito). Flessibilità cerea dissero i vecchi patologi con termine suggestivo, quasi i muscoli fossero composti di materia, che assuma e mantenga qualunque forma e posizione loro s'imprime; questa espressione però non ha che un senso figurativo e non contiene alcun significato patologico; catalessia invece richiama alla mente la crisi isterica di questo nome, della quale il fenomeno in discorso riproduce solo la manifestazione muscolare, mentre la condizione patologica è affatto diversa; catatonia ricorda la sindrome di Kahlbaum, demenza precoce accompagnata da una consimile manifestazione da parte dei muscoli. Ma il fenomeno nella encefalite a sindrome catatonica non ha che l'apparenza formale di quello che si osserva nelle due forme anzidette; esso è soltanto un atteggiamento o meglio una posa catalettica o catatonica e la sua natura è affatto diversa. Tuttavia non dovrebbe essere molto diverso il meccanismo secondo il quale esso si produce. Si deve infatti considerare che come nella catalessia delle isteriche anche nella sindrome in discorso il fenomeno si compie ordinariamente al di fuori di ogni intervento psichico, nel campo dell'incosciente; i pochi casi da me pure osservati di posa catalettica con psiche in apparenza normale e vigile, lasciano il dubbio sull'integrale funzione di questa; non è poi senza importanza notare che anche nella catatonia di Kahlbaum il fatto avviene in uno stato demenziale. L' alterazione dell' attività psichica è condizione comune nella produzione della posa catalettica, e in questo riguardo può essere accettato il concetto di Kinnier Wilson, che ritiene sempre associato il fenomeno ad alterazione della psiche e ne fa un tipo corticale della encefalite; solo che egli chiama la forma col nome di catatonia e sarebbe più adatto quello di encefalite a sindrome catatonica.

La sindrome intera catatonica presenta, oltre l'atteggiamento statuario e la posa catalettica, anche uno stato particolare della psiche, per cui le funzioni percettiva, ideativa, volitiva, subiscono un considerevole rallentamento. Rivolgendo una domanda ad uno di questi soggetti si ha l'impressione come se la domanda trovi degli ostacoli per giungere al centro percettivo, ma vi giunge intera; e la risposta segue conforme, però anch'essa ostacolata; l'atto psichico subisce un grande ritardo, controllabile con un comune cronografo, che può giungere a quattro minuti secondi; in qualche caso durante la posa catalettica il ritardo si prolunga, od anche si sospende ogni attività psichica. Questa alterazione della psiche può costituire da sola il quadro clinico; in qualche caso, della grande sindrome catatonica non s'incontra che lo stato psichico qui descritto, a cui non manca l'atteggiamento statuario e l'aspetto stuporoso; forme di questo genere hanno osservato anche Verger ed Hesnard, cui diedero il nome di stupore acuto epidemico (1).

(1) Gaz. hebd. de Méd. de Bordeaux, n. 24, 1920. Estr. Gazz. degli Ospedali, ecc., n. 93, 1920.

Anche il sistema vegetativo nei casi gravi subisce un rallentamento; in un caso visto in città assieme al dott. Lotto l'alvo si mantenne chiuso per 20 giorni.

A completare questo quadro si aggiungono i segni di una alterata innervazione vasomotoria. In generale nella encefalite le manifestazioni vasomotorie sono sempre rilevanti, ma si può dire che in questa sindrome lo siano più che in altre. Si constata infatti nei casi più completi, tachi- o bradicardia, ipertensione arteriale, faccia abitualmente accesa che più si accende sotto stimoli fisici (puntura di ago) o durante una posa catalettica, ed allora anche la congiuntiva si inietta e si fa umida; al fondo dell'occhio le vene della papilla sono dilatate; le arterie in alcuni casi contratte; il contorno della papilla confuso; i riflessi vasomotorî cutanei sono pronti, vivaci, persistenti, spesso rilevati; questi segni, a cui potrebbero aggiungersi la tensione aumentata del liquor, l'accenno al Kernig, dimostrano che i centri e le vie di innervazione vasomotoria sono molto compromessi. Questi centri e queste vie corrispondono a note sedi encefaliche e son quelle che d'ordinario vengono più interessate dal processo.

Fra i fatti fin qui rilevati si rivela una concatenazione; così ad esempio, non appena s'induca la posa catalettica nell'arto superiore dell'ammalato tutta la persona si immobilizza con atteggiamento statuario, le palpebre tendono ad abbassarsi, la faccia si fa più accena, il polso più rapido, il respiro più superficiale e lento, le funzioni psichiche diventano ancora più tarde; tutte queste manifestazioni si svolgono l'una dietro l'altra, come fossero mosse da uno stesso sistema d'ingranaggio.

***

Dalla *sindrome parkinsoniana* ho detto, qui sopra, quanto riguarda i suoi caratteri generali, che la rendono affine alla sindrome catatonica. È stata fra le sindromi conseguenti alla encefalite una delle più frequenti e più studiate. onde se ne ebbero numerose pubblicazioni anche fra noi; accenno alle due ultime, dell'Abbruzzetti e di De Lisi, e mi limito a brevi considerazioni.

La sindrome di raro è stata primitiva, cioè sopravvenuta col primo insediarsi della encefalite; di solito è comparsa in tempo posteriore, anche lontano e a volte è subentrata ad altra sindrome. Dall'estate scorso a tutt'oggi se ne sono presentati all'osservazione molti casi, sorti allora in soggetti, che avevano subìto l'attacco dell'encefalite nell'epoca dell'epidemia (dicembre 1919-marzo 1920) e si ritenevano guariti, ma conservavano tuttavia qualche sintoma residuale, astenia fisica e psichica e conseguente incapacità al lavoro, rigidezza di uno o più arti, ecc. Un collega di città aveva mostrato nell'attacco iniziale sopore, oftalmoplegia, amiostenia della metà destra. a cui residuarono uno stato di indebolimento fisico e i segni di un rapido invecchiamento. Nell'agosto p. p. cominciò ad avvertire un lieve tremore alla metà destra del corpo ed oggi presenta il quadro della sindrome in discorso prevalente alla metà destra.

Gli esempi di tal genere sono numerosi e in tutti a bene ricercare si riscontra un nesso fra il primo attacco e la sindrome attuale e si acquista il convincimento che l'uno e l'altra rappresentino due fasi di uno stesso processo durato nei mesi intervallari allo stato di latenza.

Il quadro clinico non riproduce ordinariamente il tipo della paralisi agitante e solo se ne avvicina; esistono la rigidezza, la scomparsa o la limitazione dei movimenti automatici ed associati, e il tremore; ma questo può anche mancare e nei suoi caratteri, come anche rileva il De Lisi, è diverso dalla forma tipica; la rigidezza dei muscoli non sempre acquista un grado facilmente apprezzabile; la forma è a volte generalizzata, spesso emiplegica o preponderante da un lato, in qualche caso monoplegica; più sopra ho accennato ad un ragazzo in cui la sindrome da prima emiplegica è scomparsa, per ricomparire dopo qualche mese all'arto inferiore opposto e da parecchi mesi apparisce guarita. La paralisi agitante è malattia progressiva; poter contare fra le sindromi parkinsoniane post-encefalitiche su qualche caso di guarigione, fa comprendere la diversità di natura del processo da quella a queste.

Per le sopra nominate divergenze di queste forme dal tipo clinico, pochi osservatori parlano di paralisi agitante, i più di sindrome parkinsoniana. De Lisi di parkinsonismo, Souques che ne ha tracciato un quadro generale parla di sindromi parkinsoniane (1); e infatti le manifestazioni pur mantenendo le caratteristiche principali della paralisi agitante si presentano clinicamente sotto forme diverse. Le localizzazioni patologiche sono riportate generalmente allo striato e più esattamente al globo pallido, porzione interna del nucleo lenticolare, seguendo in ciò le vedute correnti intorno alla malattia di Parkinson, che si fa derivare da una atrofia degenerativa progressiva dei neuroni del sistema pallidale (Hunt); bisogna dire però che nella paralisi agitante l'accordo sulla sede non è del tutto raggiunto, poichè C. ed O. Vogt hanno trovato lesioni oltrechè allo *striatum* anche al *locus niger* ed ai peduncoli cerebrali, e da mie ricerche di vecchia data risultarono alterazioni macro- e microscopiche oltrechè in queste sedi anche in regioni varie della corteccia (2). Nella sindrome parkinsoniana della encefalite, che non ha caratteri netti e costanti, la localizzazione può essere ancora meno rigorosamente segnata; l'attenzione nostra è rivolta però in modo preponderante allo striato, tenuto conto che la diversità dell'agente e del processo patologico può anche determinare una diversità nelle manifestazioni cliniche.

***

La *sindrome agripnica* da altri detta inversione del ritmo del sonno (Roasenda) deriva il nome dalle qualità dell'insonnia, che è lucida e tranquilla nei casi tipici e la agitazione che a volte si accompagna non è che una com-

(1) Soc. de Neur. de Paris, 3-4 giugno 1921.
(2) Rivista sperimentale di Freniatria, ecc., 1889-1891.

plicanza (1). La forma tipica di questa insonnia di raro si è presentata alla osservazione, perchè solitamente gli ammalati la sopportarono con una certa noncuranza; si è vista nella pratica privata più che nell'ospitaliera e capitò all'esame specialmente qualora insorgevano complicazioni.

Essa è stata frequente fra i fanciulli e fu caratterizzata dalla presenza di sensorio lucido, mente chiara, immaginazione vivace; le idee sorgono facili nella mente, sempre lucide e bene definite e in armonia ad esse il soggetto agisce con piena coscienza dell'atto, benchè con un certo automatismo.

Lo stato d'insonnia lucida in alcuni casi ha persistito isolato per tutto il decorso, in altri si è trovato a far parte di sindromi più complesse, in altri infine ha perduto col tempo il carattere primitivo e l'insonnia si è accompagnata ad agitazione o persino ad esaltamento maniacale, che duravano la notte e cessavano col comparire del giorno.

Il quadro della tipica agripnia è pressochè uniforme in tutti i casi. Il fanciullo alla sera si dispone a dormire ma la sua ideazione si esalta e lo colgono immagini mentali quasi sempre in rapporto alla sua vita giornaliera. Si alza a sedere sul letto, muove le braccia in atteggiamenti varii, domanda la luce, scende da letto, siede a tavolino, legge o scrive per alcuni minuti o fa qualche lavoro manuale o cammina gesticolando come a seguire un suo pensiero. Una ragazzina passava alla cucina, accendeva il fuoco, preparava il caffè, si abbigliava come pel mattino, si applicava a qualche lavoro di ago, ubbidiva a rimettersi a letto poi si alzava e riprendeva; eseguendo tutto ciò la espressione del volto era vivace e mobile, spesso ridente, il sensorio pronto; ogni atto era eseguito in modo corretto ma un po' affrettato e con un certo grado di automatismo. Alla luce del giorno l'ammalato si addormenta; il sonno dura 3-5 ore, non è profondo, spesso occupato da sogni, con respiro lento superficiale talvolta irregolare; verso la guarigione il sonno diventa più profondo e può durare 12-16 ore.

Questa inversione del ritmo normale del sonno e della veglia non si riduce con nessun artificio. Se si impedisca in qualche modo al fanciullo di dormire nel giorno, cosa invero difficile, egli passa la giornata in uno stato di abbattimento fisico e di torpore mentale, e, giunto a sera, abbattimento e torpore lo abbandonano; egli entra nella veglia vigile come se i centri nervosi avessero fino allora goduto del riposo, anzi con un'attività ancora maggiore, poichè la veglia vigile rappresenta un eccesso di attività della psiche paragonabile a quella che si ottiene nella ebbrezza del caffè o meglio del the. Come è noto l'insonnia caffeica è accompagnata da una serie di immagini or liete or tristi, fugaci e perciò spesso incomplete; l'insonnia theica contiene immagini quasi sempre liete, meno fugaci, su cui la mente si sofferma. Non è poi una veglia produttiva; il soggetto non si ferma sopra una applicazione e vi insiste; ma cambia, come costretto a seguire il succedersi continuo delle

(1) La voce greca *agripnia* corrisponde alle latine *insonnia, vigilia, elucubratio;* a quest'ultima, Cicerone dà il significato di lavoro fatto con diligenza e studio al lume di candela; nella *agripnia* è dunque incluso il concetto di insonnia a mente chiara ed operante.

immagini mentali. La veglia notturna non rappresenta la attività normale di un cervello riposato nè il sonno diurno la necessità di riposo di un cervello affaticato; l'una e l'altra sono anormali e fino ad un certo punto indipendenti; non si tratta adunque di una semplice inversione del ritmo normale del sonno e della veglia, ma di un fatto psico-fisico più complesso, nel quale anche le varie funzioni organiche (alimentazione, escrezioni) subiscono uno spostamento di tempo.

La fisio-patologia di questa sindrome è oscura e a bene comprenderla non vale ricorrere all'una od all'altra delle teorie del sonno fisiologico: T. circolatoria (anemia cerebr.), T. tossica (sostanze ponogene), T. secretoria (ipofisaria di Solmon, ormonica di Barbera), T. istologica (ameboidismo dei neuroni), T. dell'istinto (di Claparède); l'inversione del ritmo e i caratteri patologici del sonno e della veglia non trovano in queste teorie una sufficiente spiegazione.

I fatti in questione presentano una certa corrispondenza con quanto succede in ammalati di psicastenia, i quali durante il giorno presentano deficienza di energia volitiva od anche abulia e si abbandonano all'inerzia fisica e mentale, ma quando giunge la sera tornano a partecipare alla vita esterna con intensità maggiore dei sani; si dice qu'ils vivent à la chandelle, poichè si fanno attivi soltanto alla luce artificiale o più esattamente al cessare della luce naturale ed al cessare od attenuarsi di azioni (movimenti, suoni, contatti), che nella luce più intensamente si svolgono. Alcuni di questi psicastenici cercano eccitamenti fittizi in una vita notturna rumorosa; i più si trovano più volentieri a vivere nella quiete, in una temperata luce artificiale o meglio nella oscurità della notte.

Come in questi psicastenici, anche negli ammalati di sindrome agripnica si potrebbe pensare ad uno stato di grande esaurimento dei centri nervosi, per cui i normali stimoli esterni valgono a paralizzare la funzione e solo la attenuazione o cessazione di ogni stimolo può permetterla. Si aggiunga che in questi ammalati la fase iniziale dell'encefalite è quasi sempre contrassegnata da intensi perturbamenti psichici, parestesie ed iperestesie sensoriali, allucinazioni, delirio, agitazione, insonnia, a cui segue sopore od ipersonnia, e questo può fornire nuovo argomento alla spiegazione del fatto.

***

In un solo gruppo si possono raccogliere alcune sindromi a caratteri endocrini, sindrome distrofica, vasomotoria, secretoria, miastenica; e ne cito qualche esempio.

Una donna di Mirano (Venezia) ammalò nel gennaio 1920 con sindrome iniziale a forma meningitica; seguì letargia durata 12 giorni, quindi una forte depressione psichica e fisica, deperimento organico, lievi oscillazioni termiche, tachicardia, ansia precordiale, perdita in peso di 23 kg. pure con una sufficiente alimentazione (dicembre 1919 Kg. 62 - ottobre 1920 Kg. 39); all'esame somatico nel detto ottobre si riscontrò: colorito terreo, gl. tiroide grossa do-

lente alla pressione, tachicardia (104), lieve innalzamento termico (37°.5), dolore spontaneo e più alla pressione del p. celiaco e dell'aortico addominale e sue diramazioni, aorta addominale forte pulsante, alvo chiuso, reflessi vasomotorî cutanei vivaci; è una sindrome di ipertiroidismo.

Sindromi vasomotorie con segni di depressione o sopraeccitazione cardiaca ed arteriale non sono rare. Un uomo di 61 anni, di Mira (Venezia), nel quale la encefalite esordì nel gennaio 1920 con gravi sintomi a carattere meningitico, in seguito presentò depressione fisica e psichica, pressione arteriale abbassata (omerale 112), bradicardia (54-56), minaccia di lipotimia se si alzava a sedere sul letto; continuò in tale stato per oltre sei mesi e guarì sotto l'uso della adrenalina.

In una ragazzina di anni 11, di Torreglia, si ebbe per un periodo di tempo poliuria (2500-3000 cm.³) con peso specif. 1003, albumina 0.50, senza elementi renali; e guarì sotto una cura stricnjnica.

In una donna di S. Giustina in Colle si ebbe poliuria, polidipsia, appetito incostante, dimagramento, urina 3000-3500 cm.³, glucosio 15 ‰; guarì sotto l'uso di preparati ipofisarii.

Una sindrome a tipo di *miastenia grave*, che presentai anche all'illustre prof. Lucatello, manifestò un uomo di 40 anni di Cavarzere (Venezia) nei cui precedenti stava la malaria. L'encefalite iniziò nel giugno 1920 con febbre a sintomi influenzali, che dileguarono in alcuni giorni e furono seguiti da diplopia, vista torbida, facile esauribilità ad ogni lavoro muscolare.

Nel luglio successivo si riscontrava all'esame fisico: palpebre cadenti, movimenti isolati dei bulbi oculari normali e facili ad esaurirsi, nei movimenti combinati dei due bulbi insufficienza dei m. m. R. S. S. e R. Inf. D., pupille tarde, visus 1/3; all'esame del fondo oculare nevrite ottica discendente; riflessi vasomotorî cutanei vivaci, tendinei accentuati nel riposo, estinti dopo un breve lavoro dell'arto; polso 80 ritmico; urina normale; Wassermann negativa; liquido cef. rach. con alta pressione, limpido, debole linfocitosi e debole potere riducente; al dinamometro, progressivo e rapido esaurimento della forza di contrazione muscolare fino alla impotenza motoria, che si ripara in qualche minuto; reazione elettrica miastenica. L'astenia comprende anche l'attività mentale; l'ammalato legge alcuni minuti, poi non afferra più l'idea e deve riposare la mente per brevi istanti prima di riprendere. Questo stato con oscillazioni in meglio e in peggio si protrasse fino all'ottobre, quando sopravvenne sotto una febbre elevata l'esito letale. Questa sindrome riproduce con qualche esattezza la forma clinica della malattia di Erb-Goldflam, che, come è noto, presenta la reviviscenza della gl. timo, nel cui rudimento si trova un tessuto adenoide di nuova formazione, e nei muscoli striati, come ho potuto dimostrare in un precedente studio, presenta lesioni istologiche della fibra contrattile con ritorno ai caratteri embrionali (1).

---

(1) *Ueber Myasthenia gravis*. Neurol. Centralbl., 1907, n. 10.

***

Accenno infine ad una *sindrome di demenza paralitica*. Un esempio riguarda un parroco di anni 50 senza precedenti patologici. La encefalite entrò nel dicembre 1919 con febbre, eccitazione psichica, insonnia e poi letargia; seguì un progressivo indebolimento delle facoltà mentali, disartria della parola, diminuzione della vista e della forza muscolare. Oltre a questi fatti all'esame fisico qualche mese dopo si riscontrò: pupille miotiche e tarde. nevrite N. O. D., congestione della papilla N. O. S., visus 1/3 O. D., normale O. S., diminuzione dell'udito; tremore alla lingua ed arti; ipertonia muscolare; riflessi tendinei ostacolati; vasomotorî cutanei intensi; Wassermann negativa nel sangue e nel liq. cef. rach. che uscì sotto forte pressione e mostrò intensa reazione riducente. Da questo stato il paziente a poco a poco si riebbe; nel maggio ultimo rimaneva un piccolo *deficit* nella condizione della psiche; nel luglio, colto da un processo tossi-infettivo, soccombette con ipertermia.

Un altro esempio riguarda una donna di Piazzola, della quale ho fatto cenno più sopra.

***

Le sindromi fin qui riferite non chiudono la serie di quante la encefalite ha potuto generare. Il processo, pur prediligendo i centri grigi del cervello medio, non risparmia a volta a volta altri centri encefalici e può invadere l'asse grigio spinale, i gangli radiculari e i nervi periferici; in questo esteso campo la sua distribuzione può essere varia e la sintomatologia differente nelle diverse sedi, onde gli aggruppamenti sintomatici risultano i più svariati e a volte disaffini. Sintomi da parte della corteccia si possono presentare congiunti ad altri da parte dell'ultimo tratto del mid. spin., come fu nel caso di Peraga sopraricordato (dott. Borin), che ammalò dapprima con febbre, nevralgia crurale e sciatica destra e cistoplegia, a cui si aggiunsero in terza giornata i sintomi propri della encefalite con carattere prevalente corticale (delirio allucinatorio, insonnia, agitazione) e si ebbe rapido esito letale. Sindromi consimili a focolai disparati non furono rare.

In queste molteplici sedi il processo può comportarsi in modo diverso, estinguersi od anche solo attenuarsi nell'una e riaccendersi nell'altra, donde la trasformazione e i passaggi da sindrome a sindrome, e il carattere complesso delle singole sindromi, le quali se pure si avvicinano ad un tipo clinico presentano nel loro quadro elementi eterologhi che le deturpano. Una diagnosi topografica urta quindi contro questa prima difficoltà, che i vari elementi di cui si compone la sindrome si riferiscono spesso a sedi diverse, e contro l'altra, che non si può in ogni caso riferire un sintomo a lesione di un centro, perchè esso può derivare anche da lesione di vie efferenti; perciò, tranne che per alcuni aggruppamenti sintomatici (oftalmoplegia, sintomi bulbari, ecc.), la diagnosi di sede non fu nella maggior parte dei casi se non presuntiva.

E qui giova ricordare le nozioni acquisite in questi ultimi anni intorno

ad alcune localizzazioni morbose nei nuclei componenti i grossi gangli basilari, corpo striato e talamo ottico. La degenerazione bilaterale progressiva del nucleo lenticolare produce la malattia di Kinnier Wilson, paresi spastica delle estremità, disfagia, disartria, disturbi psichici con esagerata emotività, cirrosi epatica con speciali caratteri, ecc. (C. ed O. Vogt); la degenerazione dello stesso nucleo lenticolare da arterio-sclerosi produce una sindrome pseudo-bulbare senile e presenile (C. ed O. Vogt); lesioni presenili dello striatum e del pallidum, una sindrome a tipo parkinsoniano senile, senza tremore, con movimenti atetosici e spasmi di torsione (C. ed O. Vogt); l'état marbré dello striatum, la diplegia spastica cerebrale di Little regressiva (C. ed O. Vogt); lo stato dismielinico dello stesso striatum, la rigidità spastica generale progressiva con atetosi terminale (C. ed O. Vogt); la degenerazione bilaterale atrofica dei nuclei lenticolare e caudato e della corteccia fronto-rolandica, la corea cronica progressiva di Huntington (P. Marie e F. Lhermitte); lesioni acute dello striatum, la corea di Sydenham (P. Marie e Tretiakoff); lesione a focolaio dello striatum, movimenti coreo-atetosici controlaterali; lesioni del pallidum, la sindrome parkinsoniana completa presenile (Ramsey Hunt); lesioni bilaterali dei nuclei lenticolari, l'atetosi doppia e il paramio clono di Unverricht-Lundborg). Queste sindromi determinate da localizzazione nei nuclei del corpo striato di processi di varia natura e di vario decorso (1) presentano elementi sintomatici, che colle stesse o con differenti combinazioni si trovano a comporre anche alcune delle sindromi lontane della encefalite; e noi siamo portati necessariamente a pensare, che queste ultime abbiano appunto nei nuclei del corpo striato la loro origine patologica. Così la sindrome parkinsoniana dovrebbe venire riferita a localizzazione nel pallidum e sistema pallidiale; la sindrome coreica, la mioclonica, la diplegia spastica, a localizzazione nello striatum, e parimenti potrebbero trovare qui loro sede le lesioni determinanti l'atassia, il tremore, gli spasmi tonici di torsione. Del talamo ottico non si conosce bene che la sindrome talamica pura di Roussy, composta di questa triade di sintomi; dolori persistenti e vivi; dissociazione della sensibilità con iperalgesia cutanea ed ipoestesia fino ad anestesia cutanea e profonda (muscolare e di posizione); movimenti coreiformi, atetosici, atassici. Di questa sindrome del Roussy qualche riscontro ho trovato nel periodo primitivo della encefalite e più sopra ho accennato ad un caso, e nessun riscontro nel periodo lontano. Si può quindi in via generale ritenere che i due gangli basilari siano una delle sedi favorite del processo encefalitico; ma per altri gruppi sintomatici la lesione sta fuori di questi gangli; così per l'oftalmoplegia conviene ricercare la sede attorno all'acquedotto di Silvio, per il trisma e la paralisi masticatoria al Ponte, per la disfagia e la scialorrea oltre che allo striatum anche all'altezza del IV ventricolo; nè si devono dimenticare le gravi complicazioni psichiche della sindrome catatonica, che richiamano alla corteccia ed altre sindromi che richiamano al cervelletto e sue

(1) Lhermitte. Ann. de Méd., 1920, tome VIII, n. 2.

vie efferenti (nucleo rosso) nei quali organi infatti si sono in molti casi riscontrate alla necroscopia rilevanti lesioni; e con ciò non è esaurita la serie delle possibili localizzazioni encefaliche. Così, quanto più il quadro clinico risulta complesso, tanto più la diagnosi topografica perde di unità e determinatezza.

All'incontro, la diagnosi di natura della malattia risultò nella maggior parte dei casi pronta e sicura. Ve ne furono però non pochi nei quali mancava ogni sussidio di anamnesi e di osservazione diretta, e se l'ammalato recava elementi per un giudizio questi erano contradditori e fallaci. Così un ex combattente catatonico, presentato in questi giorni al collega dott. Selvatico ed a me per un giudizio medico-legale, riferiva di aver sofferto di infezione malarica prima del congedo, che fu nel dicembre 1919, e subito dopo di febbri che furono ritenute della stessa natura e di un complesso sintomatico durato fino al presente e che puossi oggi definire come una sindrome catatonica da encefalite. In questo e in tutti i numerosi casi di un passato oscuro od ignorato il primo avviamento alla diagnosi fu dato dall'immediata osservazione del paziente, scorgendovi qualcuno dei vari complessi sintomatici più comuni e noti nelle fasi lontane della encefalite. Ad appoggiare la diagnosi hanno poi contribuito alcuni criteri generali dedotti dalla indagine storica:

1° La esistenza contemporanea nella località, talvolta nella stessa famiglia, di casi d'influenza e il carattere spesse volte influenzale dell'attacco; molti colleghi nel presentare gli ammalati si studiavano di mettere in evidenza il fatto ed ammettevano una stretta affinità fra influenza ed encefalite.

2° La esistenza di predisposizioni nevropatiche congenite od acquisite, che medici e famigliari cercavano di mettere in rilievo; fra le ultime, lo Shok psichico e fisico di guerra, il superlavoro, l'alcoolismo.

3° Un andamento in molti casi affatto speciale: esordio più o meno acuto a carattere influenzale, periodo di attenuazione o di sosta e quindi ripresa, nella quale va delineandosi la sindrome encefalica.

4° Regressività dei sintomi e mutabilità delle sindromi.

A questi criteri, che riflettono il passato della malattia, comunemente noti e valutati, ne vanno aggiunti due ordinariamente meno apprezzati, desunti dallo stato presente dell'ammalato, e riguardano l'esame dei riflessi vasomotorî cutanei e del fondo dell'occhio.

5° I riflessi vasomotorî sono tanto intensi nella encefalite, quanto difficilmente si osserva negli stati meningeali, in alcune nevrosi con spiccati sintomi vasomotorî, in alcune acute tossi-infezioni bacteriche, in alcune intossicazioni croniche (da alcool, nicotina, C. O.). I capillari cutanei sono molto sensibili agli stimoli fisici e basta un leggero striscio per produrre la comparsa di una linea iperemica, larga, sfrangiata, rilevata, persistente (dermografismo rosso); la linea rossa vasoparalitica d'ordinario non è preceduta da linea bianca vasospastica, segue tanto più presto allo stimolo quanto più intenso ed attivo è il processo, si allarga oltre il limite di applicazione dello stimolo con margini irregolari come di frangia, è rilevata in superficie a guisa di eritema urticato, la sua durata si protrae anche per qualche ora.

Il sintomo dimostra la grande vulnerabilità dei N. vasomotori cutanei, accompagna la malattia per tutta la durata, nelle sindromi lontane attesta la persistente attività del processo e si attenua o dilegua col miglioramento e la guarigione; offre quindi un criterio importante per la diagnosi di natura del processo.

6° Lesioni nel fondo dell'occhio si osservarono pressochè in tutti i casi o costanti o nei periodi di maggiore attività del processo. Chi abbia eseguito sistematicamente la oftalmoscopia in quasi ogni caso fino dall'inizio e durante il decorso e la abbia applicata quale mezzo ordinario anche giornaliero di indagine, può affermare, che, salvo rare eccezioni, nel fondo oculare si osservano lesioni a volte leggere di semplice modificazione di circolo e di meno facile apprezzamento, a volte più gravi e più facilmente apprezzabili, come edema peripapillare, papilla da stasi e nevrite ottica. Tali alterazioni accompagnano anche le sindromi lontane, nelle quali acquistano valore diagnostico e qualche volta pronostico; dall'esame del fondo infatti si può giudicare del comportamento della circolazione cerebrale e ricavarne deduzioni sull'andamento del processo. Mai come nella pratica della encefalite è parso vero il detto di Oppenheim, che chi non sappia adoperare l'oftalmoscopio non sarà mai un nevropatologo, poichè questi solo possiede intera la conoscenza del caso clinico e ha in mano i necessari criteri per la giusta interpretazione dei reperti oftalmoscopici, specialmente dei meno appariscenti e conclamati che corrispondono di solito a fasi iniziali o a stati di minore attività del processo centrale e possono perciò se bene intuiti proiettare viva luce sulle condizioni dello stesso.

Dei molti casi seguiti, solo in pochi fu osservata la nevrite ottica; in parecchi si è notato la iperemia attiva con dilatazione arteriale e venosa ed intenso arrossamento della papilla; in altri la dilatazione delle vene papillari, le quali in periodo avanzato diventano tortuose e l'assottigliamento delle arterie, le quali divengono appena visibili; la papilla arrossata può apparire come succolenta e rilevata, e presentare il margine sfumato in qualche segmento o per tutta la circonferenza e la retina d'intorno torbida come da leggero edema; in qualche caso si è notato un reperto molto simile alla papilla da stasi. Di queste alterazioni le più frequenti nelle sindromi lontane sono la dilatazione delle vene, l'assottigliamento delle arterie, il margine papillare in qualche settore sfumato, il disco più pallido. Attraverso le diverse fasi del processo si presentano in uno stesso caso modificazioni notevoli del fondo oculare; nelle fasi di maggiore attività le alterazioni sono anche più rilevanti: di qui la opportunità di ripetuti esami, che possono offrire criteri sicuri sull'andamento e talvolta permettere di far previsioni. Le alterazioni del fondo non hanno mostrato alcun rapporto con le paralisi dei muscoli oculari estrinseci od intrinseci al bulbo, le quali ultime sono mancate in molti casi mentre le prime di rado furono assenti in qualche fase della malattia.

La maggior parte degli osservatori ha accennato alle lesioni del fondo nella encefalite come a fatti eccezionali e di secondaria importanza; ho letto quindi con piacere fino dall'agosto del passato anno una relazione clinica del

dott. Ferrari nella quale queste lesioni son messe nel giusto valore e ne son fatte emergere la frequenza, a volte la gravità, e sempre la importanza diagnostica (1).

***

Alcune sindromi lontane sono guarite completamente, altre lasciando postumi, quali: indebolimento psichico, deperimento fisico, alterata cenestesi, scialorrea, tachicardia eccezionale. Fra gli esiti letali due furono da suicidio, tre da bronco-polmonite, tre da processo tifico di cui uno con perforazione intestinale; in generale questi ammalati hanno mostrato maggiore vulnerabilità di fronte alle cause morbigene e minore resistenza a sostenerne gli effetti. Fra i casi tuttora superstiti, due a sindrome catatonica, uno a mioclonica, sono stati internati in manicomio, in causa di esaltazione psichica; una emi plegia spastica con mioclonia generalizzata continua pressochè invariata; una sindrome catatonica è in progressivo aggravamento; le parkinsoniane di recente formazione sono immobili. La prognosi adunque si presenta piuttosto seria.

***

La terapia delle sindromi lontane non ha avuto indirizzo diverso dalla terapia del primo periodo e fu come questa empirica; nè poteva essere altrimenti, mancando per una terapia scientifica la esatta conoscenza dell'agente patogeno e della sua biologia.

Non mi fermo a ricordare la lunga serie di farmachi e di sussidi terapeutici posti in opera volta a volta nella fase acuta (sedativi, ipnotici, metalli colloidali, arsenicali ad alte dosi, ascessi di fissazione, puntura lombare, deplezioni sanguigne ecc.), o nella fase cronica (ricostituenti, stricnici, jodici, balneoterapia ecc.); accenno soltanto, perchè non lo vidi abbastanza menzionato, all'uso sia nell'inizio acuto che nelle fasi successive, dello jodio per via ipodermica o per via orale, in quest'ultimo caso specialmente sotto forma di tintura a dose progressiva e a lungo continuata, che presso alcuni pratici trovò estesa applicazione, partendo dal concetto che encefalite ed influenza siano malattie affini e appoggiati alla larga e favorevole esperienza fattane, quasi di agente specifico, nelle passate epidemie d'influenza, compresa l'ultima tanto grave e complicata del 1918. Nelle sindromi parkinsoniana e catatonica in cui si notò di solito congestione venosa al fondo oculare, all'uso dello jodio furono aggiunti l'applicazione di ventose alla regione cervicale, talvolta il sanguisugio al capo, la doccia tepida cervicale seguita da massaggio discendente del collo, stivaletto di Junot e pediluvio di liscivia, derivazioni intestinali, ecc. Nei casi di singhiozzo ha giovato l'infuso di polvere di caffè tostato (10 %).

(1) Dott. Ferrari, del Reparto Oculistico dell'Ospitale di Venezia: *Delle lesioni oculari nella encefalite*. Il Policlinico, Sezione Med., fasc. VIII, agosto 1920. — Nel lavoro è riferita la parte più importante della letteratura sull'argomento.

Ma al di fuori della comune terapia la esperienza ha dimostrato la utilità di alcuni provvedimenti nell'assistenza degli encefalitici, la cui ragione sta nel concetto che principio fondamentale di cura è il riposo dell'organo ammalato. Il cervello, centro della vita di relazione, riceve ad ogni istante e da ogni senso impressioni, che risvegliano immagini e danno luogo ad atti psichici varii di ideazione, di loquela, di movimento volontario. Nella encefalite, limitare le impressioni sensitive e sensoriali e conseguentemente diminuire o sopprimere ogni incitamente all'attività psichica è stato uno dei riguardi, al quale si è creduto di dovere ottemperare in ogni circostanza. Non solo nella fase acuta, durante la febbre l'agitazione e il delirio, ma in periodo di cronicità nell'insonnia ostinata, nelle mioclonie, nello stato catatonico in tutte le forme insistenti e ribelli, l'applicazione di questo principio ha mostrato di corrispondere all'aspettazione. Si comprende che vi furono diversità di esigenze da caso a caso; ma in tutti o quasi si è riconosciuta la convenienza di proteggere l'organo ammalato da ogni inutile eccitamento funzionale e da ogni dispersione di energie; impressioni sensitive e lavoro ideativo si traducono, in fondo, pel cervello ammalato in stimoli, che è sempre bene evitare, in considerazione delle reazioni spesso eccessive che si ottengono, specialmente nel campo dei fenomeni vasomotori. Dietro questo concetto venne applicato sistematicamente in modo più o meno completo l'isolamento.

In alcuni casi si è potuto riconoscere una evidente influenza psichica sulle manifestazioni nevropatiche; così in un ammalato con sindrome agripnica e crisi di tachicardia e polipnea (dott. F. Tessaro) un'azione suggestiva è valsa a sedare la crisi ed avviare lentamente alla guarigione; in questo ed altri casi consimili il concetto dell'isolamento fu riconosciuto doppiamente indicato anche per la sua funzione psichica.

Ognuno poi avrà da sua parte esperimentato, come a calmare un delirio allucinatorio, a ridare il sonno nella agripnia, a moderare soltanto un'agitazione coreica e mioclonica, a vincere una contrattura, i comuni sedativi, ipnotici, antinevralgici, poco o nulla abbiano corrisposto; mentre si è veduta una ammalata di agripnia trovare il sonno in un recesso tranquillo di spiaggia marina, e un giovanetto con insonnia agitata e spasmi di torsione, al quale giovava il luminale come egualmente la polvere di zucchero, si è veduto avvantaggiarsi dell'allontanamento dalla famiglia, in un ambiente di perfetta tranquillità dei sensi e dello spirito; e gli esempi si potrebbero moltiplicare.

Questo metodo di trattamento fu applicato regolarmente nel periodo acuto, ma in molti casi anche nel cronico. A parte gli stati di agitazione psichica, che hanno richiesto l'internamento in manicomio, nella insonnia con agitazione più moderata, nella corea, nelle mioclonie, negli stati miastenici, catatonici, parkinsoniani, si sono procurate le condizioni di ambiente migliori per ottenere al cervello la minore somma di impressioni e il minor dispendio di attività mentale. Il Riparto Ospitaliero si è mostrato a questo fine poco adatto; più adatta una camera in famiglia a cui arrivino smorzati i rumori e la luce e vi assista una sola persona possibilmente non famigliare; in qualche caso più insistente l'isolamento fu praticato completo.

La limitazione dell'attività cerebrale fu estesa anche alle fasi di miglioramento e di apparente guarigione; molte delle ricadute furono determinate evidentemente dal ritorno inconsulto alle occupazioni professionali e alle ordinarie abitudini della vita, così come in altri casi la perseverazione dei sintomi fu dovuta all'abbandono di ogni rispetto verso l'organo ammalato. La applicazione di questo principio è valsa in molti casi a modificare in senso favorevole una condizione morbosa, che persisteva ostinatamente immobile e sulla quale era rimasta senza effetto la terapia di uso corrente.

Padova, 31 dicembre 1921.

RIASSUNTO.

L'encefalite è una forma clinica a carattere regressivo; le manifestazioni di lesa sensibilità, numerose e rilevanti nella fase iniziale, vanno successivamente diminuendo e nelle sindromi lontane sono scarsamente rappresentate o mancano del tutto; le manifestazioni motorie e psichiche costituiscono quasi per intero il quadro delle sindromi lontane e si vedono via via ridursi di numero e d'intensità. Questo carattere di regressività l'encefalite ha in comune colla polio-encefalo-mielite acuta dei bambini e degli adulti, alla quale altri caratteri la avvicinano; ed è determinato dal comportamento del processo encefalitico, il quale dapprima è diffuso largamente in regioni di funzionalità diversa e poi va mano mano ritirandosi, finchè si riduce ad occupare sedi più ristrette, con preferenza in centri e vie di motilità.

Il modo di formazione delle sindromi lontane è diverso, secondo che la encefalite abbia esordito acuta o lenta; nella fase iniziale acuta si scorge appena qualche sintoma accennante alla sindrome, che si svolge successivamente, di solito fra la terza e la sesta settimana, ma nella forma più lenta può mancare per un certo tempo ogni sintomo specifico, che richiami al processo già in corso. In molti casi si notano fasi distinte: inizio più o meno brusco, a sintomi generici, spesso coi caratteri di un attacco d'influenza; periodo di sosta successivo e dopo alcuni giorni i segni della sindrome encefalica, la quale impiega qualche tempo a farsi completa.

Le sindromi lontane vanno incontro a modificazioni; possono tramutarsi in altre forme dello stesso tipo o di tipo diverso, e possono peggiorare o migliorare e all'apparenza giudicarsi guarite; ma nella lunga durata, attraverso le varie fasi, permangono costanti dei sintomi, per quanto lievi, i quali dimostrano la continuità del processo; per cui si deve considerare le sindromi lontane come fasi di un medesimo processo, iniziato in modo più o meno acuto molto tempo innanzi e continuato con andamento cronico, subendo oscillazioni di gravità ed anche soste, che possono sembrare guarigioni. I reperti anatomo-patologici e le ricerche sperimentali non lasciano dubbio, che il virus può vivere a lungo silenzioso nei centri nervosi e poi riprendere la sua specifica attività.

Nessuna delle sindromi lontane, per quanto possa avvicinarsi ad un tipo clinico, lo riproduce esattamente; o qualche sintoma fa difetto o si presenta con caratteri differenti dal tipo. Le sindromi coreica e mioclonica sono state di durata breve e sono guarite; affini fra di loro, la prima spesso è passata nella seconda; fra le mioclonie va compreso il singhiozzo, osservatosi colla epidemia di encefalite.

La sindrome catatonica, affine alla parkinsoniana, deriva come questa da lesioni in rapporto col sistema extrapiramidale; le due forme hanno un diverso meccanismo di produzione.

La sindrome agripnica è così chiamata dal carattere della insonnia, che nei casi tipici è lucida e tranquilla; il sonno e la veglia presentano l'inversione del ritmo normale ed hanno caratteri patologici; anche alcune funzioni organiche subiscono un mutamento di orario. Alcune sindromi lontane a caratteri endocrini derivano da alterazioni, dirette od indirette, del sistema autonomo.

La diagnosi topografica risulta spesso presuntiva; quanto più complesso è il quadro clinico, tanto più essa perde di unità e determinatezza.

La diagnosi di natura riesce più facile; ma ancora oggi si presentano casi, senza storia od altri dati clinici, nei quali la diagnosi è possibile solo seguendo alcuni criteri generali. In questi casi il primo avviamento alla diagnosi è dato dall'immediata osservazione del paziente, scorgendovi qualcuno dei vari complessi sintomatici più comuni e noti nelle fasi lontane della encefalite; contribuiscono poi alla diagnosi alcune ricerche retrospettive, dalle quali emerge quasi costantemente: la esistenza contemporanea, nella località, di casi di influenza, al momento di inizio della malattia e il carattere influenzale dell'attacco; la esistenza di predisposizione nevropatica nel soggetto; l'andamento speciale, la regressività e mutabilità della forma. A questi criteri, che riguardano il passato della malattia, ne vanno aggiunti due altri dedotti dall'osservazione diretta del paziente e riguardano l'esame del fondo oculare e l'esame dei riflessi vasomotori cutanei, nei quali si nota la persistenza di fatti patologici.

La prognosi delle sindromi lontane è grave.

Nella cura s'impone per molti casi l'isolamento dell'ammalato. In ogni caso va applicata con severità la massima di terapia generale, che consiste nel riposo dell'organo ammalato; è necessario risparmiare al cervello ogni soverchia impressione sensitiva e sensoriale ed ogni lavoro psichico non solo nella fase iniziale ma anche nelle successive.

II.

CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI SIENA.
Prof. V. PATELLA

Studio anatomo-clinico di un caso di encefalite epidemica cronica a sindrome parkinsoniana.

Dott. REMO VEGNI, assistente ordinario.

Se ricca è la letteratura dei reperti istopatologici dell'Encefalite epidemica nella forma acuta, lo stesso non può dirsi per la forma cronica.

Ritengo quindi utile riferire il reperto anatomo-patologico di un nuovo caso di Encefalite ep. cronica a sindrome parkinsoniana, per quel contributo che può apportare sia alla conoscenza della base anatomica di queste sindromi parkinsoniane, sia alla conoscenza del loro significato nosologico.

STORIA CLINICA. — M. Migliorino, da Scansano, celibe, di anni 20 impiegato. Ammesso in Clinica il 20 ottobre 1921.

Di nessuna importanza l'anamnesi famigliare e remota anche per quanto s' riferisce ad eventuali malattie del sitema nervoso.

Non lue. Nel gennaio 1920 si ammalò di encefalite epidemica che lo costrinse a letto per circa tre mesi. Non si riesce a stabilire con esattezza se l'attacco encefalitico sia consistito in una forma oculo-letargica, o piuttosto una forma coreo-atetosica, ipercinetica: cosa, del resto, sappiamo oggi, di secondaria importanza, perchè abbiamo imparato a conoscere che questa varietà di forme acute non hanno alcuna importanza per l'ulteriore decorso del processo morboso.

Superato il periodo acuto di malattia, le di lui condizioni di salute ebbero progressivo e lento miglioramento, tanto che, giudicato guarito, parve in grado di tornare alle ordinarie occupazioni. Però, subito si accorse di non poter attendere a proficuo lavoro per una facile esauribilità fisica e intellettuale.

Permanendo questa incapacità al lavoro e, per di più, essendo stato notato dai familiari che le di lui condizioni di salute, da qualche tempo, tendevano piuttosto ad aggravarsi, viene fatto ricoverare in questa Clinica Medica.

Stato presente. — Costituzione scheletrica regolare; nutrizione scadente; P. 82 valido, ritmico. R. 20 sup: regolari.

All'apparato respiratorio si ascolta qualche fine crepitio pleurico, alle basi del torace, posteriormente. Negativo l'esame dell'apparato circolatorio. Negativo l'esame dell'addome e degli organi in esso contenuti.

Lieve stato d'ipertonia generalizzata a tutti i segmenti del corpo; più manifesta ai muscoli cervico-facciali e al tronco; gli arti inferiori sono meno colpiti dei superiori ed in questi i segmenti prossimali appaiono più colpiti dei distali.

Non si apprezza una sensibile differenza di aumento di tono muscolare tra le due metà del corpo; rigidità mimica; lo sguardo è fisso, l'ammiccamento assai raro; la rima palpebrale più aperta che normalmente; si trova il Gräefe, il Derlymple-Stellwag. Non anisocaria, nè nistagmo, nè scosse nistagmiformi.

Riflessi pupillari presenti, ma torpidi alla luce e all'accomodazione. Integra la muscolatura dell'occhio e degli altri nervi cranici. La lingua è sporta con lentezza, tremula, incompletamente. Presenti quei fenomeni che vanno sotto il nome di pseudoadiadococinesi e di catatonia, o come la definisce Strumpell, *rigidità di fissazione.*

Lieve ma evidente diminuzione della forza muscolare.

Non tremori.

La parola è lenta, la voce uniforme a timbro nasale.

La masticazione e la deglutizione si compiono lentamente, con qualche difcoltà, ma non fenomeni disfagici. Profonda astenia.

Il paziente si lamenta di un'aumentata secrezione salivare, ma obiettivamente non si constata scialorrea.

Non iperidrosi.

Riflessi superficiali e profondi presenti e pressochè normali: non Babinski, non l'Oppenheim, non il Kernig. Nessun disturbo a carico della sensibilità. Normalmente si compiono le funzioni viscerali. L'intelligenza è integra, tuttavia il paziente si presenta apatico, di facile esauribilità al ragionamento; la sensibilità affettiva attutita. Diminuzione delle attività sessuali.

I lineamenti della persona sono rigidi.

Povertà generale di movimento. Il cammino pure è lento, a piccoli passi, con andatura rigida, il capo leggermente curvo in avanti, ma non si rende palese un vero stato di pro- o latero-pulsione; assenza dei movimenti sinergici; gli arti superiori rimangono immobili, addossati al tronco, con gli avambracci semiflessi, tendenti ad incrociarsi sull'addome; le mani e le dita sono pure tenute in leggiera flessione. Se si invita il paziente a camminare con maggiore sveltezza si osserva che può farlo, pur dimostrandosi una facile esauribilità.

Negativa la Wassermann. Nulla d'importante risulta dall'esame qualitativo e quantitativo del sangue. L'urina — di quantità normale — non presenta alcun elemento patologico.

Durante la degenza, fino al gennaio u. s. le condizioni del paziente rimasero pressochè stazionarie, lasciando solo registrare saltuariamente anisocoria, più o meno evidente; ora cefalea a tipo gravatativo; ora mialgie agli arti inferiori o alla regione sacrale, insorgenti specialmente nella notte.

Ai primi di gennaio si ammalò di appendicite acuta che lo condusse a morte il 22 dello stesso mese.

Necroscopia 24 ore dopo la morte.

Costituzione scheletrica regolare, colorito pallido della cute e delle mucose visibili, ventre leggermente tumefatto con macchie appena pronunziate di putrefazione. All'apertura della doccia vertebrale nulla si osserva di notevole all'osservazione microscopica del midollo spinale. L'esame del cervello mostra semplicemente l'esistenza d'iperemia delle meningi; mentre l'esame interno non dimostra fatti apprezzabili.

All'apertura dell'addome si nota che la faccia anteriore del cieco aderisce ai visceri circostanti mediante membrane fibrose, scollando le quali si mette in evidenza una piccola sacca contenente liquido puriforme. Le anse intestinali sono fortemente distese da gas. La cupola diaframmatica si trova d'ambo i lati al 4° spazio. Aperto il torace si nota l'esistenza, d'ambo i lati, di estese ed antiche aderenze pleuriche. L'area cardiaca normale, nulla di notevole a carico del cuore.

Nei polmoni esiste, d'ambo i lati, un evidente stato di edema con ipostasi e splenizzazione dei margini posteriori.

Nell'ilo del polmone destro esiste un ganglio caseificato e calcificato. Milza di forma e volume normale, senza alterazioni macroscopiche apprezzabili. Lo stesso dicasi del fegato e dei reni. L'esame del tubo digerente dimostra essere l'appendice in parte necrosata, circondata da un piccolo ascesso.

Diagnosi anatomica. — Appendicite suppurata; peritonite generalizzata; encefalite letargica?

Il midollo spinale ed il cervello sono fissati in formolo; pezzetti di alcune regioni del cervello sono fissati in alcool, in Zenker.

Sono usati i comuni metodi di colorazione, ed i metodi di Nissl, di Marchi, tagli a congelazione per lo studio dei grassi.

Esame istologico. — *Corteccia.* — Si esaminano sezioni della 2° frontale, della Rolandica anteriore. I vasi appaiono congesti, ma non esistono fatti infiltrativi. Le nevroglia appare normale. Le cellule piramidali giganti sono, in genere, ben conservate, mentre a carico di alcune di esse si osservano modici

fenomeni di cromatolisi. Nè fenomeni infiammatori, nè degenerativi, si trovano all'esame del Corno di Ammone.

Corpo Striato. — Nello *Striatum* le cellule nervose, quasi esclusivamente quelle del tipo grande, appaiono diminuite di numero ed in preda, in modo più o meno grave, a fenomeni di cromatolisi. Evidente una modica proliferazione nevroglica.

Nel *Globus Pallidus* le cellule nervose sono complessivamente diminuite di numero e le superstiti presentano, per la maggior parte, fenomeni di crematolisi, con nucleo picnotico intensamente colorato; altre a nucleo chiaro, eccentrico, nucleolo fortemente colorato. La nevroglia non appare aumentata, però numerose sono le cellule nevrogliche cariche di pigmenti verde.

Esistono pure in questo caso specialmente nel segmento interno del *Globus Pallidus* numerose *chiazze di disintegrazione,* che già minutamente furono descritte nel caso studiato con D'Antona (1).

Similmente si ritrovano gli altri fatti degenerativi, rappresentati da *masse basofile,* quantunque meno numerose che nel caso predetto e che già dicemmo da ritenersi in rapporto, con le chiazze di disintegrazione, con minime alterazioni dell'apparato circolatorio.

Nulla di particolarmente interessante si nota a carico dei vasi dello *Striatum*. Nel *Pallidum* alcune venuzze si presentano circondate da uno spesso manicotto fibroso; altre inoltre presentano l'avventizia infiltrata da elementi linfocitoidi e da qualche fibroblasta; questi infiltrati però non sono cospicui.

Numerose cellule nervose e cellule nevrogliche sono cariche di granuli lipoidei (Sudan III-Nicoll incrociati).

Col metodo Marchi si mettono in evidenza fibre degenerate sparse nel sistema dell'ansa del lenticolare, le quali mettono capo alla regione ipotalamica.

Talamo. — Nel talamo si nota a carico delle cellule nervose fenomeni di modica cromatolisi con lateralizzazione del nucleo, che si presenta chiaro e con nucleo ben colorato. Assenza di proliferazione nevroglica. Alcune venuzze, nel nucleo laterale del talamo, presentano proliferazione delle cellule avventiziali e modicamente infiltrate da linfociti (pseudolinfociti di Patella) e poliblasti.

Nella sostanza grigia della regione ipotalamica (corpo del Luys) le cellule nervose sono diminuite di numero e le superstiti in preda a fenomeni degenerativi. I nuclei nevroglici sono in aumento.

Peduncolo cerebrale. — Ciò che subito colpisce è la forte diminuzione delle cellule del *Locus Niger,* specialmente nella porzione laterale; poche sono le cellule di aspetto normale; per lo più presentano il protoplasma a contorno frastagliato, con nucleo chiaro, spostato alla periferia, altre sono raggrinzate con nucleo picnotico. Il pigmento bruno, residuo del disfacimento delle cellule nervose, in parte è libero, in parte fagocitato dalle cellule nevrogliche. Queste ultime appaiono in cospicuo aumento, talora riunite in piccoli gruppi, talora disposte in serie. Alcune piccole vene, libere da ispessimento fibroso, decorrenti in seno al *locus niger,* presentano una infiltrazione, quantunque non così densa come nelle forme acute, ma abbastanza evidente. L'infiltrato ora circonda uniformemente tutta la periferia del vaso ora invece è limitato ad alcuni punti della periferia stessa.

Questi infiltrati perivasali sono costituiti da cellule linfoidi a nucleo piccolo, rotondo, uniformemente colorato, con scarso protoplasma basofilo; a queste si aggiungono cellule a nucleo più grosso, rotondo od ovalare od a semiluna, le quali ricordano i poliblasti.

Numerose sono le cellule infarcite di pigmento bruno e di sostanze lipoidee.

Le cellule del nucleo dell'oculo motore sono ben conservate.

Nulla di particolare rilievo presenta il *Nucleo Rosso,* tranne lievi fenomeni di cromatolisi a carico di alcune cellule nervose.

Fenomeni infiltrativi si notano, inoltre, attorno a qualche vena, coi caratteri degli infiltrati recenti e recentissimi, nella calotta peduncolare, nelle vene che decorrono nello spazio interpeduncolare; in queste regioni si osserva proliferazione nevroglica abbastanza intensa.

(1) D'Antona e Vegni. *Reperto anatomo-patologico in un caso d'encefalite epidemica cronica.* — Policl., Sez. Med., fasc. 2, 1922.

Ponte. — Le lesioni di maggiore interesse sono localizzate al *locus coeruleus*, che presenta lo stesso aspetto del *locus niger;* le cellule nervose sono diminuite di numero e delle rimanenti ben poche si presentano di aspetto normale.

La nevroglia appare in modo evidente proliferata, numerose cellule nevrogliche sono cariche di pigmento bruno. I vasi sono congesti ed alcune venuzze presentano modici fatti infiltrativi.

Anche negli spazi subependimali la nevroglia è in manifesto aumento.

Integre le cellule dell'oculo motore esterno e del facciale.

Bulbo. — Il nucleo dell'ipoglosso è normale. Il nucleo del vago presenta alcune cellule nervose in cromatolisi, atrofiche, mentre altre sono ben conservate; proliferazione nevroglica. L'oliva d'ambo i lati presenta una sensibile diminuzione del numero delle cellule nervose e le restanti sono fortemente degenerate, picnotiche, raggrinzate.

Cervelletto. — Nella corteccia non si mette in evidenza alcun fenomeno flogistico e degenerativo, le cellule di Purkinye sono normali. Alterazioni flogistiche e degenerative presentano invece i *nuclei dentati* e le altre formazioni del tetto del quarto ventricolo. Le cellule nervose appaiono diminuite di numero e le superstiti sono atrofiche, picnotiche con nucleo intensamente colorato, altre sono rigonfie, a contorno frastagliato con omogeinizzazione del nucleo.

Aumentata, non in modo cospicuo, ma evidente, è la nevroglia, specialmente in seno al nucleo dentato, mentre è meno evidente nella sostanza bianca.

I vasi appaiono congesti, ma non si vedono segni evidenti d'infiltrazione perivasale. Alcune venuzze sono circondate da spesso manicotto fibroso, in alcune l'avventizia è parzialmente e modicamente infiltrata da cellule linfocitoidi.

Midollo spinale. — Furono fatte diverse sezioni del midollo spinale, ad altezza diversa; fu possibile mettere in evidenza solo segni d'infiltrazione perivasale a carico di un'arteriola centrale nel segmento cervicale.

Assenza di fenomeni degenerativi.

A carico delle meningi non si rilevò null'altro che una iperemia diffusa non molto accentuata.

Risultato negativo dette l'esame degli organi toracici, del fegato, del rene. Le capsule surrenali apparvero congeste, con la corticale ricca di sostanze lipoidee.

Riepilogando. — Il reperto anatomo-patologico di questo caso conferma nelle sue linee generali quanto fu messo in evidenza nel caso da me studiato con il dott. D'Antona: rilievo questo di non secondaria importanza. Pure qui esistono quei fatti sui quali particolarmente fu richiamata l'attenzione nella comunicazione sopra ricordata, che dimostrano con evidenza l'esistenza di un processo infiammatorio cronico e che ci permettono di seguirlo nelle sue varie fasi.

1) Proliferazione nevroglica con i caratteri proprii della gliosi acuta, aumento dei nuclei nevroglici in modo uniforme, talora disposti in serie, talora uniti in piccoli gruppi in modo da dare l'impressione di piccoli centri flogistici.

2) Manifesta iperemia di tutto l'encefalo; piccole emorragie perivasali.

3) Infiltrati della guaina avventiziale e dello spazio perivasale di medi e piccoli vasi, prevalentemente vene, con i caratteri degli infiltrati descritti nei casi acuti, con assenza d'ispessimento della parete stessa.

Senza addentrarmi nella dibattuta questione della genesi dei varii elementi d'infiltrazione cellulare, mi limito a ricordare che questi infiltrati sono costituiti prevalentemente da linfociti (pseudolinfociti di Patella) e da cellule

aventi i caratteri dei poliblasti di Maximow; assai rare le plasmazellen. L'infiltrato ora avvolge tutta la periferia del vaso, ora è limitato ad alcuni punti di essa, mai è però così intenso come nella forma acuta (fig. I).

FIG. I.
Venuzza presentante modico infiltrato costituito prevalentemente da elementi linfocitoidi, decorrente in seno al *Locus Niger*. Forte riduzione del numero delle cellule nervose.
Fiss. Zenker. Ematos. e eosina. Koristka Ob. a secco 4. Oc. comp. 4.

FIG. II.
Infiltrato costituito prevalentemente da poliblasti, intorno ad una vena della *calotta peduncolare*.
Ematossil. e eosina. Koristka Ob. a secco 4. Oc comp. 4.

Ma oltre questi infiltrati che, ripeto, ricordano gli infiltrati recenti, ne esistono altri in via di organizzazione: costituiti in prevalenza da poliblasti e da qualche fibroblasta (fig. II). Altri vasi infine sono circondati da un ispessimento fibroso, con assenza di elementi d'infiltrazione (fig. III).

FIG. III.
Globus pallidus. Vena circondata da un denso manicotto fibroso.
Ematos. e Von Gieson. Fiss. Zenker. Koristka. Ob. a secco 5. Oc. comp. 4.

L'infiltrazione infiammatoria esiste non solo a livello della sostanza grigia, ma interessa pure la sostanza bianca.

Se si fa eccezione del midollo spinale, in cui non furono visti fenomeni degenerativi ed in cui, del resto, i fatti infiammatorii sono esclusivamente rappresentati da una infiltrazione di un'arteria centrale del midollo a livello del segmento cervicale, risulta in questo caso, una identica topografia per i fenomeni infiammatorii e degenerativi, pur lasciando rilevare che tra di essi non

esiste un perfetto parallelismo: infatti in alcuni punti, per esempio nel nucleo dentato, i fenomeni flogistici sono assai limitati, mentre le cellule nervose appaiono gravemente alterate.

L'infiltrazione vasale e la proliferazione nevroglica sono più intense a livello del *globus pallidus* e più ancora nel peduncolo cerebrale. Il *locus niger,* su cui Marie e Tretiakoff singolarmente insistono perchè sede di particolare intensità del processo morboso, presenta — a dire il vero — in questo caso manifestazioni infiammatorie sensibilmente più gravi; a queste si uniscono intensi fenomeni degenerativi. Gravi fatti degenerativi esistono pure nel *globus pallidus.* Oltre il *pallidum* ed il *locus niger,* gravemente colpiti dal processo morboso, sono pure il nucleo dentato, il *locus coeruleus,* le olive bulbari; meno colpito appare il nucleo dorsale del vago, il talamo; meno ancora lo *striatum,* il corpo del Luys, il nucleo rosso. Indenne la corteccia cerebrale e cerebellare, i nuclei motori bulbo-pontini (oculo motore esterno, oculo motore comune, facciale, ipoglosso).

***

Quali i rapporti tra la sindrome presentata dal paziente ed il reperto anatomo-patologico? La sindrome riscontrata nel paziente è essenzialmente di ordine motore: rigidità muscolare, che colpisce con uguale intensità a. e 'antagonisti; assenza dei movimenti associati e automatici; povertà di movimento, profonda astenia; disturbi della parola; difficoltà di masticazione e di deglutinazione, pseudoadiadococinesi; catatonia o «rigidità di fissazione», assenza dei classici fenomeni di spasticità piramidale (Babinski, Oppenheim, abolizione dei riflessi cutanei, iperreflettività tendinea, ossea, ipertonia riflessa, paralisi). Questa sintomatologia presenta punti di contatto non solo con la *paralisis agitans sine agitatione,* ma con tutti quegli stati morbosi che furono raggruppati da Strumpell sotto il concetto del *complesso sintomatico amiostasico o miastasia,* che concepì in opposizione alle alterazioni del movimento muscolare della miodinamica: (Degenerazione lenticolare progressiva di Wilson, pseudosclerosi di Wesfal-Strumpell, morbo di Parkinson con o senza agitazione, corea cronica progressiva di Huntington, corea del Sydenham, atetosi doppia, ecc.).

Conosciamo che la base anatomica della sindrome amiostatica risiede in una alterazione del sistema motore extrapiramidale e più precisamente del sistema striopallidale.

Il centro di questo sistema sappiamo oggi rappresentato dal corpo striato (*striatum* e *pallidum* dei Vogt) ed in particolare dal *globus pallidus.* Sappiamo altresì che l'unica via afferente, attualmente conosciuta, è rappresentata dalle fibre provenienti dal talamo, il quale trasmetterebbe gli influssi provenienti dal cervelletto e dal nucleo dentato in particolare, ricevuti per la via cerebello-rubro-talamica. La via efferente è costituita dalle fibre pallido-talamiche e dall'ansa lenticolare, che mette capo ai nuclei ipotalamo-mesencefalici ed attraverso questi, ed in particolare per il fascio rubro-spinale di Monakow, in connessione con il midollo spinale.

L'importanza fisio-patologica del Corpo Striato fu messa in evidenza, in questi ultimi dieci anni, specialmente per le ricerche embriologiche e anatomo cliniche di C. e O. Vogt, di Wilson, di Ramsay Hunt.

Le funzioni del corpo striato, o meglio del sistema striato, si eserciterebbero per una duplice azione: tonoinibitrice (*Pallidum*), coordinatrice (*Striatum*). Alle lesioni di queste formazioni sarebbero dovute essenzialmente, quindi, l'ipertonia muscolare parkinsoniana, la perdita dei movimenti automatici ed associati, l'agitazione coreo atetosica.

Kleist ritiene che i movimenti coreici, l'atetosi, sian dovuti alla soppressione più o meno completa degli influssi regolatori e inibitori del cervelletto e più propriamente del nucleo dentato, per le lesioni che colpiscono la via cerebello-pallidale; mentre la rigidità muscolare a tipo parkinsoniano, la catatonia, la perdita dei movimenti automatici ed associati sarebbero legate a lesioni che colpiscono il tratto efferente del sistema, per soppressione delle funzioni tono-inibitrici, che il *pallidum* eserciterebbe sui centri tonigeni del *tegmentum* ed in ultima analisi nel nucleo rosso, attraverso il quale si esplicherebbe, almeno in buona parte, l'azione tonigena e statica del cervelletto.

Levy, per primo, localizzò la malattia di Parkinson nel nucleo lenticolare e Ramsay-Hunt confermò questo concetto avendo potuto mettere in evidenza in casi di Parkinson, lesioni nel sistema pallidale (cellule motrici dello *Striatum* e del *Pallidum* e relative vie efferenti). I Vogt, studiando casi di Parkinson, ebbero occasione di rilevare che nei casi con tremore spiccato le lesioni colpivano con maggiore intensità lo *striatum*, mentre nella *paralisis agitans sine agitatione* le lesioni erano limitate sensibilmente al *pallidum*.

In questo caso, come in quello descritto con D'Antona, in cui, in seguito ad un attacco encefalitico, si stabilì il quadro clinico della paralisi agitante senza agitazione, lo striato è minimamente alterato, mentre gravemente colpito si presenta il *pallidum* e le relative vie efferenti: questi reperti quindi confermerebbero ciò che i Vogt ritengono caratteristico della *paralisis agitans sine agitatione*.

Ma debbo notare, inoltre, che in ambedue i casi, pure intensamente colpito da fatti infiammatorii e degenerativi è il *locus niger*, su cui Marie e Tretiakoff richiamano in particolare l'attenzione nello studio istopatologico comparativo dell'encefalite epidemica. Alle lesioni di esso Tretiakoff attribuisce la rigidità parkinsoniana. Anche Lhermitte, in casi di Parkinson pre-senile trovò lesioni di questa formazione, ma non sembra che ad essa si debba dare quel valore che le attribuisce Tretiakoff, e che anzi, per altri (Bauer, Betcherew, Economo) sarebbe da riguardarsi come un centro secondario della deglutizione e della masticazione.

Con lo studio della sindrome parkinsoniana da encefalite epidemica, si è riaccesa la discussione sulla patogenesi degli altri disturbi di moto, costituenti il complesso sintomatico amiostatico di Strumpell: estrema lentezza e povertà dei movimenti; atteggiamenti catalettoidi; pseudo-adiadococinesi; alterazioni della parola; difficoltà di masticazione e deglutizione; atetosi; tremori; astenia, ecc.

Wilson attribuisce l'insieme di tutti questi disturbi di moto all'aumento di tono muscolare.

Strumpell, pur proponendosi di dimostrare con fine argomentazione, che essi dipendono da un'unica genesi, unitamente all'ipertonia, osserva in ultimo che le alterazioni anatomiche del nucleo lenticolare non si possono, allo stato attuale, ritenere sufficienti per una spiegazione di tutto il complesso sintomatico.

Lhermitte, pur ritenendo che essi, in gran parte, siano determinati dalla rigidità muscolare, non ammette che questa debba essere l'unica causa, poichè talora si trova dissociazione tra la rigidità muscolare e gli altri disturbi di moto. Rilievo questo su cui già richiamarono l'attenzione Kleist, Zingerle, Oppenheim e recentemente Sters e D'Antona, e che a me fu dato confermare, in modo particolarmente apprezzabile in questo caso di cui sto occupandomi.

Questa constatazione, suffragata poi da rilievi sui quali altri AA. richiamarono l'attenzione «facilità ed energia con sui si compiono movimenti ampi e bruschi; e lo stento con cui si compiono movimenti fini e limitati», conducono a ritenere che la rigidità muscolare non sia la sola causa delle alterazioni della motilità che si osservano in questi malati, che cioè la sindrome amiostatica non sia dovuta esclusivamente a lesione del *pallidum*. Infatti esistono lesioni, oltre quelle ricordate, in questo caso ed in quello studiato con D'Antona, pure nella calotta peduncolo-ponto-bulbare e specialmente colpiti sono il *locus coeruleus* e il nucleo dorsale del vago, che, con Mingazzini, si potrebbero ritenere causa dei disturbi dei nervi cranici, di deglutizione, di secrezione, di alterazioni della parola. Debbo notare, però, che in questo caso, come negli altri simili osservati, non si tratta di una vera e propria disartria bulbare; le alterazioni della parola mi sembrano dipendere esclusivamente da una limitazione e lentezza dei movimenti necessarii all'articolazione della parola stessa: la parola è lenta, a voce bassa, monotona, emessa a fior di labbra. Si potrebbe pensare quindi che questi disturbi della parola dipendano dalla causa determinante la povertà e lentezza generale di movimento.

Presenti pure in ambedue i casi lesioni del nucleo dentato, che d'importanza non secondaria ci appare nel sistema miostatico.

Lese inoltre le cellule dell'oliva bulbare, che per adesso non sappiamo con esattezza quale importante anello di congiunzione rappresentino tra il talamo, il cervelletto, il midollo spinale.

Credo opportuno ricordare, a questo punto, quanto D'Antona fa osservare nel suo ultimo lavoro, che cioè anche nel Parkinson e nella degenerazione lenticolare del Wilson sono state recentemente messe in evidenza non solo lesioni del lenticolare, ma pure di altre formazioni nucleari, fra cui il nucleo dentato.

Non mi soffermo sulla genesi delle algie, di cui il paziente si lamentò saltuariamente ed in modo male localizzato, non avendo potuto esaminare le radici posteriori del midollo spinale, che da qualche Autore furono trovate sede di un processo infiammatorio, e chiamate a spiegare le ricordate manifestazioni morbose; mentre da altri furono interpretate d'origine centrale (talamo).

La molteplicità delle lesioni riscontrate sia in questo, come nell'altro caso studiato in collaborazione e la mancanza di sufficienti nozioni fisiologiche, non permettono di precisare il substrato anatomico dei varii elementi costituenti la sindrome parkinsoniana presente nei miei malati; ma al tempo stesso mi sento portato a condividere l'opinione di coloro che pensano che la base anatomica di detta sindrome non risieda esclusivamente nel nucleo lenticolare e relative vie motrici (sistema lenticolare di Hunt), ma in più nuclei in intima connessione anatomica e funzionale.

*
* *

Una questione di primaria importanza che ancora non appare risolta è quella che riguarda il significato nosologico delle manifestazioni tardive dell'encefalite epidemica. Esse rappresentano un esito del superato processo infettivo, ovvero sono l'espressione del persistere del processo morboso?

In primo tempo e quasi concordemente si parlò di postumi encefalitici: la forma cronica si considerò una evenienza assai rara.

Ma l'esperienza clinica e l'anatomia patologica non tardarono a farci conoscere che piuttosto che di postumi, nella gran maggioranza dei casi, trattasi di manifestazioni del processo morboso cronicamente in atto e questo concetto sembra oggi condiviso dai più autorevoli Autori.

Dal lato clinico parlano in favore di questa interpretazione le facili riacutizzazioni delle manifestazioni morbose croniche, l'andamento più o meno lentamente progressivo con saltuario miglioramento ed aggravamento della sindrome. Ricordo che la sindrome amiostatica, quantunque compaia qualche volta nello stadio acuto della malattia, il più spesso si costituisce lentamente dopo superato il periodo acuto ed anche dopo un intervallo di apparente benessere: tutti questi fatti sembrano parlare in favore del lento evolversi della malattia e del saltuario costituirsi di nuovi focolai morbosi, di secondarie alterazioni ad evoluzione cronica.

Anche in qualche caso in cui per lungo tempo i reliquati del periodo acuto si mantennero stazionarii, in modo da giustificare il giudizio di un'avvenuta guarigione, si assistè a ricadute. Credo utile, a questo punto, riferire succintamente un caso della mia casistica alquanto dimostrativo: un giovanetto di 16 anni, C. Enrico, è ricoverato in Clinica il 17 gennaio 1920 per una grave forma di encefalite epidemica a tipo coreo-atetosico; dopo tre mesi, superato il periodo acuto, è dimesso in condizioni di salute relativamente buone e tali da far sperare una completa e non lontana guarigione: residua un lieve disorientamento psichico e un accentuato grado di miastenia; di fenomeni organici definiti null'altro se non uno spasmo del facciale inferiore sinistro.

Questo stato si mantiene stazionario per 17 mesi finchè ai primi di agosto 1921 il processo morboso riprende un improvviso e rapido andamento progressivo che conduce in pochi giorni al costituirsi di una grave sindrome parkinsoniana. E il Micheli, del resto, riferisce di aver assistito a simili ricadute anche a distanza di due anni.

Dal lato isto-patologico parlano i reperti di Economo (un caso morto dopo 6 mesi dall'inizio della malattia, e uno dopo 19 mesi); di Tretiakoff e Bremer (un caso deceduto dopo 6 mesi); e quantunque meno dimostrativo, perchè a decorso subacuto (2 mesi di malattia), il caso di Gamma; in tutti questi reperti furono trovati segni di un processo infiammatorio in atto (1).

Ad essi si aggiunse il caso descritto dal dottor D'Antona e da me, caso che decorse per ben 13 mesi con andamento lentamente progressivo, senza movimento febbrile, senza complicazioni infettive. In seguito, ch'io mi sappia, è comparsa solo qualche breve nota a questo riguardo (Urechia. Société Médicale des Hôpitaux. Séance du 28 avril 1922; Goldstein. Aerztlicher Verein in Grankfurt. Sitz, 2 ottober 1921).

L'essere stato questo nuovo caso complicato dal processo appendicolare acuto, credo che non diminuisca d'importanza il reperto isto-patologico descritto, non risultandomi alcun elemento che possa far pensare ad una qualche relazione tra l'appendicite e le manifestazioni encefalitiche.

Inoltre, dalla mia casistica — che comprende 24 casi — dei quali 17 furono potuti seguire fin dalle prime manifestazioni, risulta che in un solo caso, a forma frusta, superato il periodo acuto della malattia si ebbe una *restitutio ad integrum* completa. In tutti gli altri reliquarono sempre manifestazioni morbose più o meno gravi. Prescindendo da due casi che non sono capitati più alla mia osservazione, tutti gli altri li ho visti in preda alle conseguenze morbose encefalitiche, eccezionalmente presentanti un lento attenuarsi dei fenomeni, nella quasi totalità, invece, tendenti ad un progressivo aggravamento.

E per la clinica, quindi, e per le conoscenze acquisite dall'anatomia patologica, mi sembra giustificato di dubitare della percentualità dei casi guariti che altri dettero, forse troppo affrettatamente, perchè mancanti della necessaria esperienza clinica.

Con questo però non intendo escludere che la guarigione non possa avvenire e che in qualche caso non sia effettivamente avvenuta, che cioè i sintomi, o complesso di sintomi, permanenti, non stiano altro a rappresentare se non lesioni centrali irreparabili, che sia avvenuta la guarigione con difetto (Economo); ma che per adesso, mancandoci sicuri elementi — insufficiente per ora è la nostra esperienza clinica — per conoscere con certezza questi casi, sia doveroso ogni volta che ci troviamo di fronte a soggetti sofferenti per disturbi encefalitici, emettere una prognosi riservata.

Non è qui il caso d'addentrarsi in discussione sul momento eziologico dell'encefalite epidemica, questione che non può essere trattata succintamente.

(1) Esperienze di Levaditi e Harvier, di Netter, Cesari e Durand sembrano avvalorare e confermare questo concetto, poichè da esse risulterebbe che il *virus* encefalitico è ancora presente ed attivo nei centri nervosi anche dopo 6, rispettivamente 15 mesi dall'inizio della malattia.

Senza entrare in discussione mi limito a riferire che alcune esperienze condotte in tal senso in questo caso, con materiale prelevato dai nuclei della base, non confermarono i risultati degli AA. francesi.

Due parole, invece, mi siano concesse per la terapia: molti furono i tentativi terapeutici (tralascio di passarli in rassegna), che in primo tempo parvero dare risultati incoraggianti; ma pur troppo dobbiamo convenire che ci troviamo ancora completamente disarmati di fronte a questa grave forma morbosa e la terapia si riduce a una cura sintomatica, a una cura ricostituente generale a fin di migliorare le condizioni generali del paziente nella speranza di aiutare i poteri difensivi naturali dell'organismo ad aver ragione della causa morbosa.

Pic, in modo davvero confortante, riferì di aver avuto risultati ottimi dalla cura a base di ascessi da fissazione con olio essenziale di trementina e contemporanea somministrazione di urotropina per os. Netter (Acc. de Méd. Séance du 30 mars 1920) comunicò di aver adottata tale terapia e di aver ottenuto, su di una statistica di 83 casi, risultati veramente soddisfacenti.

In base a quanto riferirono i predetti Autori ci parve doveroso provare anche questo trattamento. Provocammo ascessi da fissazione con olio essenziale di trementina in tre malati, durante il periodo acuto di malattia, e in due malati di forma cronica; contemporaneamente venne somministrato ogni giorno gr. 2 di urotropina. Ma, contrariamente all'aspettativa, non potemmo registrare, in nessuno dei nostri pazienti, alcun miglioramento immediato, nè rimase favorevolmente influenzato il decorso ulteriore della malattia.

CONCLUDENDO.

I. — Dal presente studio risulta avvalorato il concetto di Economo « della esistenza di una vera forma d'encefalite letargica a decorso cronico », di cui mi fu dato seguirne la completa evoluzione: infatti, dopo circa 20 mesi dal superato periodo acuto di malattia, trovai l'esistenza ancora di fenomeni infiammatorii a carattere acuto, quantunque più miti di quelli che furono descritti nei casi a decorso acuto.

Accanto a questi focolai con i craratteri dell'infiltrazione recente, ne constatai altri in via di organizzazione, ed altri completamente organizzati.

II. — Oltre questi fenomeni flogistici esistevano gravi fatti degenerativi a carico delle cellule nervose.

III. — Nel mio caso, in cui in seguito ad un attacco d'encefalite epidemica si istituì una sindrome simile alla paralisi agitante senza agitazione, apparvero più gravemente colpiti dal processo morboso il *locus niger*, il *pallidum*, il nucleo dentato del cervelletto, il *locus coerulens;* meno colpito il nucleo dorsale del vago e il talamo; meno ancora lo *striatum*, il corpo del Luys, il nucleo rosso; indenne la corteccia cerebrale e cerebellare, i nuclei motori bulbo-pontini.

IV. — Non solo dall'anatomia patologica ma pure dalla esperienza clinica sono portato a pensare che le manifestazioni tardive dell'encefalite epidemica, nella quasi totalità dei casi, siano l'espressione del persistere del processo morboso, anzichè un esito del superato processo infettivo acuto.

Ed accettato questo concetto la forma d'encefalite letargica cronica non ci appare più un'evenienza rara.

V. — La prognosi dell'encefalite epidemica cronica, pur non debba essere sempre assolutamente infausta, dovrà essere sempre rigorosamente riservata.

VI. — Assai limitate sono le risorse terapeutiche a nostra disposizione, essendo, allo stato attuale, esclusivamente sintomatiche.

Giugno, 1922.

BIBLIOGRAFIA.

C. Economo. *L'encefalite letargica*. Policl., Sez. Med., vol. 27, fasc. 34, 1920.

C. Tretiakoff e F. Bremer. *Encéphalite létargique avec symdrome parkinsonnien. Réchute tardive. Vérification anatomique*. Rev. Neur., n. 7, 1920.

C. Tretiakoff. *Les lésions du Locus Niger dans la maladie de Parkinson*. Thèse de Paris, 1919.

Marie et Tretiakoff. Annales de Médecine, t. VII, 1920

Souques et Tretiakoff. *Lésions du Locus Niger dans 3 cas de paralysie agitante*. Soc. Méd. des Hôp., 1920, 16 juillet.

J. Lhermitte. *Les syndromes anatomo-cliniques du corps strié*, t. VIII, n. 2, 1920.

Id. *La rigidité décérébrée, données physiologiques et applications cliniques*. Annales de Méd., t. X, n. 3, 1921.

C. und O. Vogt. *Zur Kenntnis der pathologischen Veränderungen des Striatum und des Pallidum zur Pathophysiologie der dabei auftretenden Krankheitserscheinungen*. Heidelberger Akademie der Wissenschaften, Abt. B., n. 14, 1919.

K. Wilson. *Degenerazione lenticolare progressiva*, t. XXXIV, 1912.

Ramsay-Hunt. *Progressive Atrophy of the globus pallidus*. Brain, 1917.

A. Strumpell. *Zur Kenntniss des sog. Pseudosklerose, der Wilsonschn Kranktei und verwändter Krankheitszustand (der amyostatische Symptomkomplex)*. Deuts. Zeit. für Nervenkeilk., Bd. 54, Heft 4, p. 107.

Kleist. Journ. f. Psyct. und Neurol., 1907; Arch. f. Psychiat., Bd. 57, 1908.

Mingazzini. Zeit. f. ges. Neurol. und Psych., Bd. 73, 1921; Anatomia clinica dei centri nervosi, Torino, 1914.

F. Micheli. *Evoluzioni ed esiti dell'Encefalite epidemica*. Min. Med., n. 1, 1921.

A. Furno. *Le sindromi del Corpo striato postume all'Encefalite epidemica*. Riv. crit. di Clin. Med., n. 18, 19 e 20, 1921.

C. Gamma. *Commento al reperto isto-patologico di un caso subacuto d'Encefalite epidemica*. Riv. di Pat. nerv., vol. XXV, fasc. 9, 10, 1921.

S. D'Antona. *Sulle forme croniche d'encefalite epidemica*. Riv. di Pat. nerv. e ment., vol. XXVII, fasc. 1-4, 1922.

Siertz. *Der extrapyramidale Symptomenkomplex*. Berlin, 1921.

Zingerle. *Ueber Paralysis agitans*. Journ. f. Psychol. und. Neur., Bd. XIV, p. 81.

Stersi. *Anatomia del sistema nervoso centrale dell'uomo*. — A. Draghi, Padova, 1915.

Ceconi A. *La sindrome amiostatica nelle manifestazioni tardive dell'Encefalite epidemica*. Min. Med., 1921.

Pic. Soc. Méd. des Hôp. de Lyon. Séance, 3 février 1920.

Levaditi et Harvier. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 3 dic. 1920.

Netter, Cesari et Durand. C. R. de la Soc. de Biol. Séance, 14 mai 1921.

III.

Ospedale Umberto I di Fermo

Ulteriore contributo sui tumori cerebrali

pel prof. Orazio D'Allocco.

Alle 20 osservazioni cliniche ed anatomo-patologiche, fatte nell'Ospedale di Fermo dal 1889 al 1902 e già pubblicate su questo capitolo di patologia, ne aggiungo ora altre 10 di data posteriore fino al 1920, qualcuna delle quali, sebbene il tumore sia primitivo della dura madre, pure per il quadro clinico, trova quì il suo conveniente posto. A seconda che il tumore riscontrato all'autopsia sia solitario o multiplo, comprenderò le osservazioni in 2 gruppi rispettivi, le quali saranno prospettate coi rilievi più importanti, in modo che alla brevità vada unita anche la chiarezza; e saranno seguite volta per volta da quelle pratiche riflessioni dirette ad illustrarne l'anatomismo clinico, scopo precipuo del mio contributo casistico.

I Gruppo. — A) *Sarcoma fronto-parietale dell'emisfero sinistro con propagazione alla teca ossea,* ottobre 1908, luglio 1910. Infermo O. Savino di anni 37 di ignoti, celibe, bracciante. Nulla di notevole nell'anamnesi remota. Nell'anamnesi prossima: insorgenza quasi improvvisa dei disturbi nel sett. 1906 con 2 accessi epilettiformi; successivamente fino all'ottobre 1908, dolore e graduale lenta tumefazione della bozza parietale sinistra, un 3° accesso epilettiforme seguito da paresi all'arto superiore destro; crisi di cefalea frontale accompagnata a vomito, preceduta da sussurro improvviso all'orecchio sinistro; qualche volta crisi di solo sussurro, abbassamento visivo, debolezza generale, sempre più accentuata all'arto superiore destro con aggiunta di tremito e contrattura passeggeri; infine un 4° accesso epilettiforme con spasmo tonico-clonico generale, prevalente al braccio. *Stato attuale.* Bozza di circa 6 cm. di diametro e 1 1/2 di altezza nella regione parietale sinistra rasente la linea sagittale, di consistenza pastosa, su cui la pressione esacerba il dolore con sensazione come di una corrente che dalla mano scende all'avambraccio destro; emiparesi di tutto questo lato con tremito intenzionale della mano, dei riflessi; Babinski accentuato a sinistra, incostante a destra, clono del piede pronunziatissimo a destra, rotuleo più vivace a sinistra; sensibilità, trofismo, sfinteri in generale conservati; lingua un po' tremula, parola lenta disartrica monotona; ambliopia a destra, papilla da stasi più pronunziata a destra; generale depressione psichica, umore taciturno malinconico con crisi ora di pianto ora di riso. *Diagnosi*: *sarcoma fronto-parietale dello emisfero sinistro.* Craniotomia eseguita dal Prof. Fieschi, limitata dall'asportazione di un largo disco osseo, usurato da fungosità rosse molli infiltranti la dura madre, e diffuse nella sottostante massa nervosa. Guarigione della breccia con cicatrice circolare, in mezzo la quale resta una bozza di tessuto molle pulsatile. Transitoria remissione dei disturbi. Ritornano gli accessi epilettiformi; paresi generale, addirittura paralisi a destra con ipertonia ed esagerazione dei riflessi; scosse nistagmiformi verso il lato sinistro. La pressione digitale gradatamente crescente sulla bozza parietale dà luogo alla seguente sindrome: congestione al volto, accelerazione cardiaca e respiratoria, obnubilazione di coscienza con lamenti; segue immediatamente estensione graduale tonica dei 4 arti, scosse muscolari sotto forma di tremito più pronunziato all'arto superiore destro, deviazione e scosse laterali a destra dei bulbi oculari; infine, sopore, respiro stertoroso; cessata la compressione, ritorna lo stato di prima, residuando per alcuni minuti dei movimenti fibrillari più o meno estesi ai muscoli della coscia destra. Identico risultato in seguito ad altre compressioni in altri giorni. Graduale aggravamento del paziente fino alla pa-

ralisi dei centri vitali. Durata presumibile della malattia circa 4 anni. All'autopsia limitata al cranio riscontrasi: tumore ovoidale di circa 5 × 9 cm. — tanto in superficie che in profondità della regione fronto-parietale dell'emisfero sinistro, esteso maggiormente nella faccia interna, a contorno piuttosto netto, con infiltrazione dell'involucro meningeo, e che al microscopio si identifica per *sarcoma globo- e fuso-cellulare*, con scarso connettivo, e di cui presento 2 fotografie: nella 1ª, il tumore presentasi alla superficie, nella 2ª in uno spaccato longitudinale.

O. Savino. — Sarcoma emisfero cerebr. sin. spaccato longitud. verticale.

Id. — Lo stesso tumore visto alla superficie esterna dell'emisfero.

Questa prima osservazione è un esempio di un tumore solitario esteso ma a netta localizzazione; la sua evoluzione andò di pari passo collo sviluppo delle manifestazioni morbose, il quale si iniziò con un accesso epilettiforme, e non presentò alcun punto oscuro sul meccanismo fisio-patologico, e quindi sull'anatomismo clinico. Degni di rilievo, oltre alla ricorrenza di tali accessi e dei loro equivalenti, crisi di cefalea, di sussurro all'orecchio e di vomito, sono gli accessi epilettiformi provocati, sempre identici fra loro, e che nella loro manife-

stazione e nelle loro fasi a cominciare dell'aura, non differiscono da un accesso spontaneo. Essi hanno un certo valore di fisiopatologia sperimentale nell'uomo, e si presterebbero ad una discussione sul meccanismo della epilessia in genere, compresa quella essenziale, nella quale non azzardo addentrarmi.

B) *Tubercolo del lobo sinistro del cervelletto. Meningite ventrale bulbo-Protuberenziale*, 6 giugno-11 novembre 1912. — R. Guerriero, di anni 24, ortolano, presenta alla osservazione: Diatesi scrofolosa, cefalea occipito-frontale, iperestesia dolorosa al collo, vomito, variabilità di frequenza del polso, bradipnea, diplopia, anisocoria, strabismo convergente bilaterale per paralisi dei retti esterni, voce nasale, parola scandita, paresi bifacciale con atassia nella mimica, paresi linguale e della deglutizione, astenia, atonia muscolare, riflessi tendinei assenti, notevole astasia, abasia con tendenza a cadere a sinistra; subdelirio allucinatorio, subcoscienza, rapido peggioramento, morte. All'autopsia: tubercolo grande quanto una noce del lobo sinistro cerebellare, aderente alle meningi, e con rammollimento periferico della sostanza nervosa; placca di meningite cronica ipertrofica alla faccia ventrale bulbo-pontina, impigliando la emergenza della maggior parte dei nervi rispettivi.

In questa osservazione, sopra uno sfondo sintomatologico generale di compressione cerebrale, poterono essere rilevati alcuni sintomi propri di lesione cerebellare: astasia, abasia, tendenza a cadere a sinistra, astenia, atonia muscolare, ed alcuni altri più diretti che a distanza di lesione dei nervi cranici alla base, i quali ebbero rispettivamente la loro illustrazione dalla presenza di un tubercolo solitario nell'emisfero cerebellare sinistro, e dalla placca di meningite ipertrofica nella faccia ventrale bulbo-pontina.

C) *Tubercolo latente del lobo cerebellare destro - Meningite*, 24 ottobre-11 novembre 1914. — M. Maria, di anni 16, con quadro clinico completo di meningite tubercolare, senza che la p. avesse in precedenza e nella attualità presentato segni notevoli di lesione a focolaio cerebellare; eppure alla autopsia si rinvenne, nel segmento anteriore dell'emisfero cerebellare destro, un tubercolo grande quanto una noce.

Simili esempii di latenza di un tumore cerebellare, da avere semplice importanza anatomica, non sono rarissimi; è razionale ritenere, da altra parte, che tale lentezza non fosse assoluta, essendovi in atto una meningite la quale, col suo predominio, abbia potuto offuscare i segni propri del tumore cerebellare.

D) *Ematoma della dura madre della regione parietale sinistra*, 17-30 settembre 1911. — F. Angelo, di anni 45, orfano di madre e padre e senza altri congiunti, di psiche deficiente, non si sa se congenita o acquisita. Fu osservato la prima volta nell'occasione di una caduta da un mucchio di fieno nella quale battè sul suolo col lato sinistro del capo; trasportato all'ospedale in stato di incoscienza, si riebbe, e nulla fu notato di lesione esterna al capo, e di disturbi nervosi, al di fuori della deficienza psichica abituale, e di uno spasmo muscolare clonico al braccio e faccia del lato destro con disartria, che, come fu risaputo da persona presso cui viveva, datavano da qualche tempo addietro. Alcuni mesi dopo, rinvenuto sulla strada pure incosciente, viene riportato all'ospedale; ritornato in sè, e interrogato accenna colla mano sinistra alla lingua ed al braccio opposto paralizzati; vi è afasia completa, spasmo clonico della lingua deviata un poco a destra, spasmo clonico al braccio, faccia, mandibola, collo, esteso in grado minore per intensità e diffusione all'arto superiore, che è anche meno paralizzato; gli spasmi al collo e arto superiore, per distribuzione di territorio muscolare, rammentano quelli che si hanno colla eccitazione elettrica al collo sul punto di *Erb;* tutti, sono in generale ritmici, continui, diminuendo

o scomparendo nel sonno; qualche volta dissociati, circoscritti a pochi gruppi muscolari; quando sono generalizzati a tutto il lato, fanno notare una piccola ma apprezzabile differenza di tempo tra il primo insorgere dello spasmo facciale a quello successivo degli altri muscoli, da dare ben l'idea della propagazione dello stimolo clonogeno del centro del facciale agli altri centri di innervazione del lato affetto. Riflessi deboli o aboliti, sensibilità algesica ottusa, altre specie di sensibilità non esplorabili, causa la deficienza psichica; pupille ristrette e reagenti; null'altro di importante. Diagnosi: *ematoma della dura madre, con sintomi paralitici e irritativi della regione rolandica sinistra.* Craniotomia (Primario Chirurgo Prof. Santini) in cloronarcosi, nella quale scompare ogni spasmo; breccia ossea di circa 6 cm. nella regione di scelta, attraverso la quale osservai una stratificazione di coagulo sanguigno spessa circa cm. 1 1/2, rosso bruno al centro, giallastro alla periferia, aderente alla faccia interna della dura ispessita, e che viene rimosso; aracnoide e pia giallastre, sostanza cerebrale non pulsatile: la diagnosi di ematoma è confermata; esplorazione con un grosso ago della massa cerebrale, negativa. Cicatrizzazione della breccia *per primam,* graduale diminuzione degli spasmi in estensione, durata e intensità; circoscrizione della paralisi quasi esclusivamente alla faccia e braccio con contemporanea diminuzione di grado; ritorno graduale della favella fino ad un certo punto; il *deficit* residuo è piuttosto sotto forma di disartria; in seguito, nessun altro insulto apoplettico nè altro aggravamento. In conclusione, miglioramento, il quale tuttavia persiste.

In questa osservazione, facile era la diagnosi di sede, tanto era caratteristico l'anatomismo clinico delle circonvoluzioni rolandiche dell'emisfero sin.; difficile, invece, presentavasi la diagnosi di natura della lesione, a cui si pervenne così ragionando: non tumore maligno, ad evoluzione più o meno rapida, perchè i primissimi segni, i sintomi segnali, disartria e spasmo clonico al braccio, erano di data relativamente remota; non gomma, per la mancanza di ogni dato riferibile alla lues; non ematoma, perchè la caduta sulla bozza parietale sinistra, senza lesione esterna di sorta, doveva ritenersi come un insulto apoplettico sintomatico di una lesione già in corso, rivelata dalla disartria e dal clono muscolare preesistenti; ma siccome al di fuori del trauma altri momenti etiologici entrarono in discussione, così fra questi fu ravvisato quale momento etiologico razionale quello insito nello stesso stato anatomico cerebrale del p., che era stato causa della deficienza psichica abituale, e che doveva essere il prodotto di una malattia cronica associata ad atrofia della massa nervosa. Si registra infatti, fra le manifestazioni più frequenti e più importanti di malattie croniche cerebrali associate ad atrofia, la pachimeningite cronica emorragica. Chiarita così, razionalmente, la etiologia dell'ematoma, questo trovò appoggio nel quadro sintomatico — insulti apoplettici, alternative di miglioramento e aggravamento, sintomi irritativi e paralitici corticali circoscritti, restringimento pupillare.

E) *Sarcoma del lobo frontale sinistro con usura della faccia interna del lobo frontale opposto*, 11-18 novembre 1921. — C. Adele, di anni 44, nubile. Nel settembre detto anno fu curata ambulatoriamente per sifilide secondaria (roseola, placche mucose alla bocca ed alla vulva, poliadenopatia); in questa occasione si osservò che il carattere, abitualmente giulivo, era divenuto triste e malinconico, e la sua intelligenza, tarda ed ottusa quasi come di ebete, insieme ad un deperimento nutritivo generale e depressione delle forze; si lamentava altresì di cefalea frontale quasi continua.

Mentre questo stato progrediva lentamente, sopratutto la cefalea e la impotenza motrice generale, che indussero la p. a letto, sopraggiunsero fenomeni acuti di intossicazione gastro intestinale: dolori addominali, diarrea,

febbre, per i quali entrò all'ospedale. All'esame obiettivo si riscontra: decubito laterale destro, con arti inferiori flessi, testa curva (posizione a cane di fucile), volto acceso, P. 114, R. 30, T. 37.1, la quale continua irregolare fino all'ultimo giorno, con massimo di 39.2; nessuna manifestazione clinica di sifilide in atto; manca però la ricerca sierologica; anoressia, patina linguale con bordi rossi, addome tumido, milza e fegato nei limiti normali, urina con abbondanza di fosfati ed indacano; la p. è disorientata come ebete, semisopita, dà poche risposte adeguate; avverte dolore alla fronte, ed ai movimenti passivi degli arti inferiori che sono paretici e contratti, mentre i superiori, un po' meno paretici e meno contratti eseguono alcuni movimenti subcoscienti; impossibilità assoluta di reggersi in piedi; iperestesia generale alla torsione passiva del capo a sinistra, pronunziata contrattiva dolorosa al facciale dello stesso lato; Gludzinski, Babinski, Kernig accentuati, vivace il riflesso plantare, bulbo oculare sinistro un po' sporgente e ruotato in basso, il destro in posizione mediana, ambedue con movimenti asinergici; pupille di media dilatazione e reagenti; all'oftalmoscopio, leggiera congestione dei vasi retinici; incontinenza rettale e vescicale, emissione di masse fecali abbondanti e fetidissime in seguito a calomelano; alla puntura lombare si raccolgono, sotto forte pressione, circa 50 cc. di liquido giallognolo (xantocromia) nel quale, oltre alla formazione piuttosto rapida di un reticolo fibrinoso ben evidente nella parte media e fondo della provetta, si riscontrano circa gr. 2 di albumina, ed al microscopio, circa 5-6 corpuscoli bianchi e 2-3 corpuscoli rossi per campo, insieme a zolle di emoglobina amorfa: *dissociazione* quasi completa *albumino-citologica*. Al mattino seguente, psiche relativamente lucida con euforia, onde la p. è come esilarata, dà notizie piuttosto esatte sul suo stato, non presenta più la posizione coatta a cane di fucile nè asinergia dei bulbi oculari; fenomeni, questi, transitori dovuti alla sottrazione del *liquor*, ed alla decompressione cerebrale; e frattanto la paralisi è divenuta completa e flaccida sopratutto agli arti inferiori. Ad una 2ª puntura lombare praticata 2 giorni dopo, fuoruscita appena di poche gocce di liquido, che coagula in massa giallognola, contenente al microscopio gli stessi elementi del liquido precedente. Sopraggiungono sintomi di *deficit* bulbo-protuberenziali, vaniloquio, ebetudine fino ad uno stato di *amentia*, decubito acuto e morte.

Diagnosi clinica un po' generica: *tumore frontale*. All'autopsia si rinviene: placca di meningite cronica nella faccia interna del lobo frontale sinistro, sotto la quale è aderente un tumore, esteso in basso alle due circonvoluzioni olfattorie interne, circondato da tessuto nervoso di rammollimento diffuso, che in alto è tanto accentuato da dare l'aspetto di un contenuto cistico; il tumore, colla sua sporgenza nella faccia interna, usura e rammollisce pure la faccia interna del lobo frontale destro; è bernoccoluto, alquanto duro, rotondeggiante, misura centimetri 3×5, con superficie di sezione a fondo giallastro intercalato da zone rosso-bluastre. Nel resto dell'asse cerebro-spinale, ad eccezione di piccolissime placche grigio-perlacee incorporate nelle meningi, e di un po' di rammollimento nel midollo spinale, niente altro di notevole. Nel resto del cadavere, i segni comuni di una malattia tossinfettiva acuta — edema pulmonare, cuore, fegato, reni in degenerazione parenchimale grassa, milza molle con aumento della polpa, sebbene di volume normale — nessun segno macroscopico di sifilide viscerale nè di tubercolosi. Diagnosi anatomica: *sarcoma fuso e rotondo cellulare del lobo frontale sinistro con meningite reattiva cronica circoscritta; notevole rammollimento periferico, e usura e rammollimento della faccia interna del lobo frontale destro; segni viscerali di una tossi-infezione acuta intercorrente.*

Quest'ultimo caso fu, tra i precedenti ora esposti, il più interessante dal punto di vista della diagnosi clinica, la quale richiese una discussione, che riassumo nei seguenti termini: lesione endocranica da meningite, da sifilide, o da tumore cerebrale? Non meningite tub. perchè negativi erano e il decorso relativamente lungo ed i caratteri del *liquor;* non meningite sierosa perchè negativi erano la gravità e gli stessi caratteri del *liquor;* non sifilide cerebrale — gommosa o arteriosa — perchè questa suole appartenere al periodo terziario,

mentre le manifestazioni riscontrate di sifilide erano del periodo secondario, e già si erano iniziati i sintomi generali di un'affezione encefalica grave; rimaneva, quindi, il tumore, in appoggio del quale militavano alcuni sintomi generali positivi, come la modificazione del carattere, il deperimento nutritivo, la cefalea, la graduale impotenza motrice fino alla paralisi generale assoluta, la congestione retinica, la ipertensione del *liquor*, la dissociazione albumino-citologica quasi completa del medesimo, la quale, essendosi riscontrata nel morbo di Pott e nei tumori del midollo spinale (sindrome di Froin) fece pensare, per analogia, potersi riscontrare pure nei tumori endocranici, essendo identico il meccanismo, cioè la compressione. Mi rammento, in proposito, dell'osservazione del Ronchetti, pubblicata nel luglio p. p. Circa la sede del tumore, la cefalea frontale quasi persistente, le alterazioni psichiche ed anche la paralisi crescente di tutti gli arti, facevano pensare più ad una localizzazione nel cervello anteriore, onde la diagnosi clinica un po' generica di *tumore frontale*. L'autopsia illustrò il caso, confermò la sede, e spiegò la sindrome paralitica psicomotrice generale, colla presenza di tumore e rammollimento periferico esteso nel lobo frontale sinistro, e di usura e rammollimento un po' meno esteso nel lobo frontale destro, e diede ragione della dissociazione quasi completa albumino-leucocitaria del *liquor*, colla presenza della placca di meningite cronica reattiva soprastante al tumore.

II Gruppo. — A) *Tumori tubercolari del pavimento del 4° ventricolo e dell'emisfero cerebellare destro*, 24 ottobre-22 novembre 1907. — M. Anita, di anni 14, con tara tubercolare. Si ammala al principio di settembre con vertigine, vomito e cefalea, la prima assai molesta; segue incertezza nel cammino. All'esame obbiettivo: costituzione gracile, T. 38, P. 120, R. 24; decubito coatto laterale con contrattura al collo; ogni altra posizione provoca facilmente vertigine e vomito; andatura possibile per pochi passi, e barcollante; cefalea frontale sinistra, angolo labbiale destro retratto, con contrazioni muscolari alla pressione sui fori di uscita del trigemino e percussione sulla *zampa d'oca;* lagoftalmo a sinistra a cui contribuisce un certo grado di esoftalmo; nistagmo orizzontale, pupille di media dilatazione e reagenti; qualche volta diplopia; *visus* diminuito, papilla da stasi più marcata a destra; forza muscolare discretamente conservata; accennato il Kernig, doloroso il Lasegue, riflessi plantari vivaci, iperestesia generale, lingua impaniata, stitichezza, lieve tumore di milza, fosfaturia, indacanuria, acetonuria; R. irregolare per frequenza, ritmo, sinergia dei muscoli respiratorii; P. variabilissimo a seconda la posizione. Decorso ulteriore fino all'*obitus*.

Grande oscillazione della T. da un minimo di 35.5 ad un massimo di 39; graduale impossibilità della stazione, posizione indifferente, subdelirio, tendenza al sopore; bulbi oculari ambedue sporgenti con movimenti asinergici, anisocoria con rigidità, spasmo glosso-labiale destro, paresi della deglutazione e fonazione, ritenzione vescicale, respiro Cheines-Stokes, congestione al volto, bulbi oculari assai più sporgenti immobili, paralisi flaccida degli arti a sinistra, movimenti incoscienti a destra; niente liquido alla puntura lombare; morte nel coma.

Diagnosi: *Tumore tubercolare della fossa cranica posteriore - sindrome bulbo-cerebellare.*

All'autopsia: nel centro dell'emisfero cerebellare destro, grande tubercolo di circa cm. 4 per 6, che attraverso il peduncolo medio si diffonde alla regione bulbo protuberanziale; nel triangolo posteriore sinistro della losanga del quarto ventricolo, slargata più del normale, noduli tubercolari agminati a guisa di grappolo lungo cm. 8, largo 1.1/2, parallelo al peduncolo cerebellare inferiore; identica formazione racemosa lunga cm. 2, larga 1, nel triangolo superiore destro, parallela al solco mediano; ambedue sporgono dalla superficie del ventricolo di circa mezzo centimetro e vi si approfondano di circa 2. Rilievo foto-

grafico di tutto il pezzo che quì non viene riprodotto, perchè, per errore, non è stato riprodotto il *cliché*. Ghiandole linfatiche peribronchiali e alcune mesenteriali caseificate.

In questa osservazione il controllo necroscopico confermò la diagnosi di natura, e giustificò la impossibilità di una diagnosi più precisa di sede, al di fuori di quella generica della fossa cranica posteriore con sindrome bulbo-cerebellare; vi erano infatti sintomi comuni, alcuni più imputabili a lesione cerebellare — vertigine, vomito, posizione coatta, rigidità nucale, andatura barcollante, nistagmo, papilla da stàsi —; altri più imputabili al bulbo — variabilità del polso, respiro dissociato, fenomeni vasomotorii, esoftalmo, graduale impotenza motrice più pronunziata a sinistra fino alla paralisi, paresi della deglutazione e fonazione, respiro Cheines-Stokes —; assolutamente impossibile era poi stabilire la molteplicità dei tumori e il loro primo insorgere nell'una o nell'altra parte della sostanza nervosa, a meno che non si fosse voluto dare importanza ai primi disturbi manifestatisi — vertigine e vomito, che costringevano ad una posizione coatta, barcollamento e nistagmo. — Che poi i tumori tubercolari siano stati secondari, lo dimostrano la presenza di ghiandole peribronchiali e mesenteriche caseificate, e la rarità del tubercolo anatomicamente primitivo dei centri nervosi.

B) *Sarcomi multipli cerebro-durali,* dic. 1908. — N. Ciunfrini, di anni 45, maritata con numerosa prole vivente e sana; niente di notevole prima dell'attuale malattia, che cominciò circa un anno e mezzo addietro lentamente con fenomeni vaghi, senso di ottusità alla testa, sussurro, ogni tanto vertigini, incertezza nel cammino, debolezza muscolare, depressione psichica; sopraggiunse vera cefalea diffusa, intercalata da accessi acutissimi di dolore, prolungati per alcuni giorni, accompagnati a vomito, e che avevano molto riscontro con quella sindrome che va sotto il nome di *stato emicranico.* Con remessioni ed esacerbazioni le sofferenze progredivano, sulle quali le diagnosi più disperate — intossicazione intestinale cronica, emicrania, tumore cerebrale a sede indeterminata, meningite cronica luetica, e perfino paralisi generale progressiva — vennero fatte da vari sanitari, fra cui qualche clinico. Circa il quadro morboso attuale, quando la p. era da me tenuta in cura, accenno all'episodio più importante del male, durante il quale fu visitata in consulto col Prof. Murri. Trovavasi la paziente sotto una crisi di cefalea diffusa irradiata al collo, con vomito a carattere cerebrale; T. normale, P. 50, R. 12 irregolare; dimagramento, colorito pallido lievemente giallognolo, alito fetido, disappetenza, stitichezza; paresi generale più accentuata a sinistra, riflessi in generale deboli, ad eccezione di quelli dolorosi al collo e sui punti di emergenza del trigemino; facile vertigine con sussurro nei cambiamenti di decubito; stazione e cammino mal sicuri, vertiginosi; pupille ristrette torpide; *visus* debole, segni incipienti di papilla da stasi solo a destra. Diagnosi: *Meningite cerebrale cronica estesa, di natura indeterminata.* Dopo qualche settimana, comparsa, nella cute delle avambraccia, di un tumoretto che si veniva ingrandendo; asportato ed esaminato al microscopio, fu identificato per sarcoma a cellule rotonde. Dell'affezione endocranica, si pensò allora ad una neoplasia multipla meningo-cerebrale primitiva, della stessa natura. Alla necroscopia infatti, trascurando i dettagli, si rinvennero noduli multipli sarcomatosi disseminati della dura madre, specie nella gran falce, più numerosi a destra, che comprimevano ed usuravano i punti corrispondenti della superficie cerebrale; alcuni noduli propri della superficie cerebrale stessa.

È questo un altro esempio più dimostrativo, della moltiplicità — vera disseminazione — di una neoplasia endocranica, i cui sintomi avevano i caratteri di lesione meningo-encefalica diffusa, e la cui natura potè essere diagnosticata soltanto dopo la apparizione secondaria dei noduli sarcomatosi alle braccia.

C) *Sarcoma del centro semiovale destro e dei due lobi occipitali, secondario a sarcoma surrenale latente*, 26 settembre-23 novembre 1910. — De Carolis, di anni 28, celibe. Nell'anamnesi remota, meningite cerebro-spinale all'età di 7 anni, guarita senza postumi; nell'anamnesi prossima, inizio delle sofferenze nell'agosto detto anno con cefalea occipitale, seguita da senso di stiramento alla nuca, vomito, vertigine, ambliopia, astenia, titubanza, spasmi muscolari clonici che dal fianco sinistro si diffondevano al torace ed a tutto il resto di questo lato, compresa la faccia.

De Carolis. — Spaccato tumore centro semiovale.

All'esame attuale si riscontra di notevole, oltre i sintomi accennati, emiparesi sinistra, con esagerazione del riflesso rotuleo, Babinski, adiadocinesi, con leggera atassia, deambulazione stentata per la diminuzione di forza generale, ma sopratutto per la paresi della gamba che striscia sul pavimento con tendenza

Id. — Lobi posteriori dei due emisferi cerebrali.

a cadere a sinistra; leggiero nistagmo, anisocoria, papilla da stasi, specie a destra, conservato il senso stereognostico, diminuito quello delle attitudini segmentali dello stesso lato sinistro; l'ambliopia diventa ben presto amaurosi

completa, non proporzionata al grado di papilla da stasi; immobilità dei bulbi oculari, ptosi palpebrale bilaterale, scomparsa dei movimenti mimici, il volto assume l'attitudine di una maschera, mentre il p. si riduce ad una posizione abbandonata, nella quale si notano di tanto in tanto gli accennati spasmi muscolari clonici del lato sinistro; sopraggiungono infine disturbi d'insufficienza e poi di paralisi bulbare.

Alla necroscopia si rinviene: nell'emisfero cerebrale destro, un tumore superficiale nel polo occipitale, impiantato in una fovea, grande cm. 2.1/2 × 2; un altro nel centro semiovale un poco più grande, sottostante alle circonvoluzioni parietali; nell'emisfero sinistro, sottostante alle circonvoluzioni occipitali esterne, un altro tumore grande quanto un uovo di colombo; tutti e tre di colore rosso fosco circondati da sostanza nervosa in stato di rammollimento; alla sezione sono dello stesso colore rosso fosco, ed al microscopio si identificano per sarcomi a grosse cellule.

Identici tumori, più piccoli e disseminati, si rinvengono sotto il rivestimento pleurico dei due polmoni, specie del destro; infine un tumore della stessa natura ma assai più grande di quelli del cervello — peso grammi 225, misura cm. 9 × 6 × 4.1/2 — si rinviene nel polo superiore del rene destro, al posto della capsula surrenale, della forma quasi dello stesso rene, aderente nella metà superiore della faccia posteriore, e facilmente ne viene distaccato; la capsula fibrosa propria, non svolgibile; il rene ha i caratteri dell'indurimento cianotico. Di secondaria importanza è il reperto del resto del cadavere.

La diagnosi clinica di questo caso mi si presentò oltremodo difficile, più riguardo alla sede e alla natura del tumore; imperocchè vi erano sintomi segnali iniziali, qualcuno a focolaio riferibile al cervello — cefalea occipitale con stiramento nucale, vomito, vertigine, nistagmo, titubanza, adiadoc cinesi, astenia, atonia muscolare — e sintomi riferibili ai centri motori dell'emisfero destro — accessi spasmodici clonici fino agli ultimi giorni, e paresi a tutto il lato sinistro con riflesso rotuleo esagerato, Babinski, diminuzione del senso delle attitudini segmentarie; vi erano poi sintomi un po' tardivi — cecità assoluta, non in proporzione del grado della papillite, paralisi di tutti i muscoli mimici della muscolatura intrinseca ed estrinseca dei bulbi oculari, della mascella, da dare al volto la impronta di una maschera; i disturbi bulbari, se potevano far pensare ad episodii dovuti ad azione a distanza o per compressione, potevano pure far pensare alla localizzazione diretta dell'istmo dell'encefalo. In conclusione, l'anatomismo clinico del caso in parola mi si presentò oltremodo complesso ed oscuro, pure essendo evidente trattarsi di tumore, onde la diagnosi di sede rimase incerta e vaga. Forse, se avessi ben ponderato il valore topografico dei sintomi segnali iniziali, e quasi contemporanei, avrei potuto fare diagnosi di tumore multiplo, in modo certo di quello dell'emisfero cerebrale destro, in modo generico della fossa cranica posteriore; se poi avessi dato il giusto peso all'ambliopia precoce, seguita quasi subito da cecità assoluta, non proporzionata al grado della papillite da stasi, e quindi al grado della compressione encefalica, e avessi attribuito la sindrome cerebellare alla possibilità di un'azione a distanza e non di un'azione diretta, forse avrei con probabilità ammesso la seconda localizzazione del tumore nei due lobi occipitali, i quali, come si sa, sono i centri della percezione visiva, e trovansi, mediante il tentorio, in rapporto di contiguità col cervelletto. Trovo, quindi, anche questa osservazione assai istruttiva per l'anatomismo clinico dovuto alla presenza contemporanea di più tumori in sedi funzionalmente distinte. L'errore infine, di non avere intravveduto il carattere secondario di tali neoformazioni — giacchè, per la mole, quella della

capsula surrenale deve ritenersi primitiva — fu uno di quegli errori così detti fatali, essendo stata quest'ultima sempre latente.

D) *Tumori tubercolari multipli dei centri motori. — Sindrone spasmodica,* 20-30 maggio 1911. — Bambina di mesi 8, d'ignoti, ricoverata dal Brefotrofio, dove venne riportata denutrita e febbricitante con T. 39.2, P. 220, R. 80; decubito quasi coatto al lato destro con contrattura della testa in dietro e lato destro della faccia; bocca semiaperta con sporgenza della lingua, deviata a destra e animata da scosse ritmiche continue, estese alla faccia e arto superiore del lato destro con ipertonia e riflessi esagerati; gli stessi spasmi, meno accentuati al braccio sinistro, intercalati da movimenti automatici di flessione ed estensione con riflesso plantare esagerato; respiro a scosse; infiltrazione nella parte media e superiore del polmone destro.

Diagnosi. — *Focolai tubercolari dei centri motori cerebrali.* — All'autopsia si rinviene: un tubercolo grande quanto un nocciolo di ciriegia nel lobo parietale superiore destro; un altro identico nella superficie inferiore dell'emisfero cerebellare dello stesso lato; un altro più grande di cm. 2 x 1 1/2 nella testa del corpo striato sinistro; polmonite caseosa nel lobo superiore destro, bronco polmonite e granulia nel resto dei polmoni. La diagnosi clinica di natura della lesione cerebrale era facilissima per lo stato generale, i segni d'infiltrazione pulmonare e per i dati statistici della causa di morte in un brefotrofio; quanto alla forma della lesione, era da escludersi la meningite, per la particolarità dei sintomi predominanti spasmodici, ritmici, permanenti agli arti superiori, faccia, lingua e muscoli respiratori, e in grado minore agli arti inferiori, i quali facevano pensare ad una lesione localizzata ai centri motori, onde feci diagnosi di focolai tubercolari dei medesimi, la cui forma non poteva essere che nodulare. L'autopsia illustrò la sindrome, meno accentuata al lato sinistro del corpo, colla presenza del piccolo nodulo del lobo parietale superiore destro; illustrò la sindrome assai più accentuata al lato destro, colla presenza di un nodulo più grande nella testa del corpo striato sinistro; latente per il terzo nodulo rinvenuto alla superficie inferiore del lobo cerebellare destro, ad eccezione forse del sintoma di contrattura alla nuca. Tengo infine a far notare che la diagnosi di sede nei centri motori venne suffragata da alcune osservazioni personali pubblicate nel '907 in un lavoro dal titolo « Spasmo tonico clonico continuo generalizzato e polioencefalite acuta dei bambini » nelle quali la sindrome spasmodica era più o meno identica alla precedente, ma la natura della lesione differente: trattavasi di encefalite infettiva epidemica avveratasi tra lo inverno e la primavera dello stesso anno nella prima infanzia.

E) *Tumori tubercolari agminati nel centro semiovale sinistro,* sett. 1915-6, genn. 1916. — C. Prima, di anni 23, d'ignoti, nubile. Inizio delle sofferenze nel maggio 1915 con cefalea a prevalenza frontale sinistra, diffusa poi a destra, seguita da vertigine, vomito mattutino a riprese, leggera ambliopia, qualche volta diplopia. All'esame attuale: T. subfebbrile, P. 112, R. 38, poco variabile nel cambiamento di decubito, cefalea attenuata, iperestesia alla pressione al collo e sui fori di emergenza del trigemino, diplopia per paresi del retto esterno del bulbo oculare sinistro, incostante nistagmo orizzontale, pupille midriatiche, reagenti; paresi del facciale inferiore, lingua e arti a destra; andatura un po' titubante e vertiginosa con tendenza a cadere a destra; riflessi poco vivaci, notevole il riflesso *Dagnini,* che si diffonde anche al respiro: il P. da 116 scende a 76, il respiro da 32 scende a 24; papillo-retinite bilaterale; *visus* ridotto alla metà, psiche normale; niente d'importante nel resto del corpo. Nel corso ulteriore dell'affezione osservasi: febbre ad andamento etico, un accesso apoplettiforme con perdita di coscienza e accentuazione transitoria dell'emiparesi a destra, la quale, dopo essere stata preceduta da una forma di atassia al braccio, diventa infine paralisi permanente a destra e paresi a sinistra; sopraggiungono ottusità di coscienza, sopore vigile con irrequietezza, sete intensa, polidipsia fino a bere circa tre litri di liquido *pro die,* poliuria semplice, incontinenza rettale e vescicale, profuso sudore, fenomeni vasomotori al volto; P. frequentissimo, R. interrotto, iperpiressia, coma, e morte. Diagnosi: *Tumore tubercolare del centro semiovale sinistro.* All'autopsia si rinviene: nel cen-

tro semiovale sinistro un raggruppamento di 6 tumori tubercolari grandi fino ad una noce, contigui e separati da sostanza nervosa rammollita; esso misura circa cm. 7 × 8 × 6, si estende fra lobo frontale e occipitale, in alcuni punti raggiunge la corteccia parieto-temporale, con rammollimento della volta del ventricolo laterale, del piede della corona radiata, capsula interna, zona periferica del corpo striato e parte anteriore del talamo. Nel polmone sinistro, piccoli focolai tubercolari nel lobo medio e superiore con polmonite reattiva circoscritta; due ghiandole caseose all'ilo corrispondente. L'autopsia confermò la diagnosi clinica di tumore tubercolare del centro semiovale; la modalità anatomica numerica — conglomerato di più tumori in unica massa — non ne ebbe a modificare sostanzialmente l'anatomismo clinico; alla diagnosi di sede mi fu di guida il fondamentale lento stabilirsi della emiplegia, identica nella forma a quella che si suol verificare nelle ordinarie lesioni capsulari e in generale dei grossi gangli subcorticali di un lato, di origine vascolare. La parziale sindrome cerebellare contemporanea non valsero ad allontanarmi da questo concetto di sede, basato sul principio a *potiori fit. denominatio*.

Degni di nota in questo caso furono: l'accesso apoplettiforme, il riflesso oculo-cardiaco accentuato, diffuso anche al respiro, la poliuria con polidipsia, la iperpiressia e i fenomeni vasomotori terminali, episodî di disturbata innervazione di altri centri specialmente bulbari.

SGUARDO GENERALE RIASSUNTIVO E DEDUZIONI PRATICHE.

Ho distinto le 10 osservazioni di tumori endocranici in due gruppi: tumori solitari e tumori multipli; nel primo gruppo sono compresi un sarcoma fronto-parietale sinistro, un sarcoma lobo frontale sinistro con usura del destro, un tubercolo cerebellare sinistro, un ematoma della dura madre corrispondente alle circonvoluzioni rolandiche sinistre; nel secondo sono compresi: tubercoli agminati del pavimento nel quarto ventricolo ed emisfero cerebellare destro, tubercoli agminati del centro semiovale sinistro, tubercoli dei centri motori, sarcomi del centro semiovale destro e lobi occipitali, sarcomi cerebro-durali disseminati. Dal punto di vista dell'anatomismo clinico, la sintomatologia generale si è manifestata piuttosto chiara e semplice nella maggior parte delle dieci osservazioni; quella a focolaio, soltanto nel primo gruppo (tumori solitari) eccetto uno (tubercolo latente dell'emisfero cerebellare destro); nel secondo gruppo (tumori multipli) la sintomatologia a focolaio si è manifestata più o meno oscura e complessa, e ciò per ragioni facili ad intendersi. Ora, la deduzione logica che mi pare possa inferirsi dal mio studio clinico ed anatomo-patologico si è, che qualche volta se non sempre, anche in casi di tumori multipli agminati o disseminati endocranici è possibile fare una diagnosi di sede, a condizione che si proceda ad una ponderata analisi di tutti i sintomi, valutati dal loro primo insorgere al loro progressivo sviluppo, dando la massima importanza ai primi sintomi di focolaio, ai sintomi detti *segnali* dall'Horlsley, come se, in ogni caso, noi dovessimo procedere ad un intervento chirurgico esplorativo, nella speranza poi, di passare ad un intervento curativo radicale. Molta luce potrà in ciò venire dal Radiologo, dopo la esatta esplorazione sintomatologica del Nervopatologo.

Dalla considerazione testè fatta per addivenire ad una esatta diagnosi di sede, a stabilire la quale, ripeto, noi dobbiamo considerarci come se dovessimo procedere in ogni caso ad un intervento, dopo aver colto i primi sintomi segnali, mi trovo a dover confermare implicitamente che la terapia dei tumori

endocranici è di dominio principalmente chirurgico. Il Murri già fin dal 1891, in una conferenza sulla craniotomia esplorativa nei tumori endocranici, aveva fondato il precetto « che non si tratta di guarire soltanto quei pochi casi che clinicamente possono presumersi guaribili, ma di operare tutti quelli che possano essere guariti dal chirurgo ». Purtroppo però i successi definitivi sono ancora rari, o poco incoraggianti. Nella mia statistica, finora trenta casi, furono operati di trapanazione 4, di trapanazione ed asportazione 2 con successo notevole, e cioè un sarcoma della regione rolandica sinistra del febbraio 1899, e l'ematoma testè comunicato. Dei non operati, qualcuno poteva esser guarito dal chirurgo. Di dominio quasi esclusivo della medicina resterebbe la cura dei tumori gommosi, la quale in compenso della modestia di tale dominio sarebbe quasi sempre coronata da successo: l'unico caso di gomma del cervelletto, clinicamente accertata dell'ottobre 1888, guarì definitivamente con cura intensiva antiluetica.

Fermo, 10 settembre 1922.

NOTIZIA BIBLIOGRAFICA

I tumori del lobo temporale (1)

La monografia testè pubblicata dal prof. Gustavo Artom, della R. Clinica delle Malattie Nervose e Mentali di Roma, oltre ad essere la più recente, è anche la più completa che oggi si conosca sull'argomento.

L'A. divide i tumori del *lobus temporalis* in:

a) *tumori intracerebrali*, i quali comprendono: i tumori limitati al *lobus temporalis* (*tumori isolati* od *intratemporali*); i tumori che da formazioni cerebrali vicine si sono diffusi al *lobus temporalis*, o che da questo si sono diffusi a quelle (*tumori associati* o *intra* ed *extratemporali intracerebrali*); i tumori multipli;

b) *tumori contemporaneamente intra* ed *extracerebrali*, i quali comprendono i tumori che dalle meningi e dall'osso si sono diffusi al *lobus temporalis*: quelli che hanno seguito il cammino inverso.

La casistica dell'A. comprende cinque osservazioni, tutte appartenenti a tumori intracerebrali. La prima riguarda un tumore intratemporale propriamente detto: sarcoma della metà anteriore dei *gyri temporales medius et inferior*, del *gyrus occipito-temporalis medialis* e del *lobulus fusiformis* di destra, quindi un tumore isolato del lobo temporale. La seconda e la terza osservazione riguardano tumori associati: nell'una trattandosi di un tumore temporo-frontale destro, nell'altra di un tumore rolandico-temporale sinistro. La quarta e la quinta, infine, appartengono alla categoria dei tumori multipli. Nella quarta osservazione erano presenti due noduli neoplastici: l'uno temporo-occipitale, l'altro del *corpus callosum* a destra; nella quinta si avevano due noduli a destra: l'uno in corrispondenza dei *gyri frontales supremus et medius* e *temporalis superior*, l'altro in corrispondenza del *gyrus marginalis* e del *gyrus angularis*, e un nodo a sinistra in corrispondenza del *gyrus temporalis inferior*, del *lobulus marginalis* e *angularis*. Tra queste osservazioni ve n'è una (1), unica nella letteratura, con compressione del *sinus cavernosus*.

L'A. espone, sottoponendola al vaglio di una critica impeccabile e stringente, la sintomatologia propria a ciascuna delle categorie poc'anzi ricordate, dando un

(1) GUSTAVO ARTOM. — Tipografia Fratelli Pallotta, Roma.

più ampio sviluppo a quella dei tumori intratemporali. Contrariamente alle vedute di Knapp, egli non crede che si possa senz'altro ammettere un centro corticale dei movimenti del diaframma, posto vicino al centro facio-linguale; e pur non potendo del tutto escludere che l'interpretazione data da Knapp al singhiozzo possa in qualche caso isolato rappresentare una specie di epilessia corticale, vale a dire un equivalente jacksoniano, ritiene che non è possibile, nella maggioranza dei casi, vedere in esso che un sintoma generale, senza alcun valore di localizzazione.

Si pronunzia contro la patogenesi ammonica dell'epilessia: numerosi sono, infatti, i casi della letteratura, fra cui uno dell'A., nei quali esistevano gravi alterazioni del *cornu Ammonis* senza che i pazienti avessero presentato in vita accessi epilettici.

Nega la specificità delle allucinazioni sensoriali, non solo nelle affezioni del *lobus temporalis* in genere, ma anche nei neoplasmi del lobo medesimo: non disconosce, però, che le aure sensoriali sono nell'epilessia essenziale assai più rare che non nelle lesioni del *lobus temporalis*, e in queste più frequenti che non per altre zone del cervello. Esse, quindi, se non ci dànno la sicurezza della diagnosi, ci porgono tuttavia un notevole argomento in suo favore.

Mette molto in dubbio l'affermazione di Astwazaturow, e cioè che l'epilessia di origine temporale abbia come caratteristiche, oltre le particolari auree, la complessità e varietà degli accessi, il carattere epilettoide e l'indebolimento mentale: questi attributi si riscontrano, invece, spesso anche nell'epilessia sintomatica di tumori posti in altre sedi.

Non crede che possa darsi importanza, per la diagnosi di localizzazione, ai sintomi psichici sui quali ha richiamato l'attenzione Hollander, specialmente alle anomalie degli istinti. Fondandosi specialmente sugli studi di Giannuli, l'A. dimostra come in seguito a disturbi disfasici sensoriali possa insorgere una *verborrea pseudo-confabulatoria*, la quale può simulare la *sindrome di Korsakoff*.

Ammette, contro l'opinione di Knapp, e associandosi alle conclusioni di Stern, che dai caratteri dell'afasia non si possa trarre alcun criterio per stabilire la sede corticale o no del tumore. In base anche ai casi personali nega qualunque valore all'*afasia amnestica* come segno di localizzazione.

Dalle sue indagini bibliografiche l'A. trae la conclusione che l'aprassia è più frequente nei tumori temporo-parietali che non in quelli puramente temporali: le vedute, quindi, di Mingazzini, che nega al lobo temporale importanza nella funzione euprassica, vengono pienamente confermate.

Non riconosce nel lobo temporale l'esistenza di speciali centri per l'equilibrio, e ritiene che i sintomi cerebellari nei tumori temporali siano per lo più dovuti a lesione della via temporo-fronto-cerebellare per compressione che si può esercitare in varii punti: raramente per compressione diretta sul cervelletto e sui *corpora quadrigemina*.

È molto riservato sulla delimitazione del centro corticale dell'odorato: in complesso, anche basandosi sugli osmemi, egli crede che si debba dare il massimo valore, nella funzione olfattoria, all'*uncus*. Quanto all'area corticale gustativa ritiene — data la frequente bilateralità dei disturbi del gusto in casi di lesione unilaterale del *lobulus lingualis* o del *gyrus hippocampi* o dell'*uncus* o del *cornu Ammonis* — che le connessioni fra le due aree corticali debbono essere anche più strette che non per l'olfatto, e quindi anche più numerosi e facili i compensi funzionali. Tutto al più si può affermare, ma non certo in modo reciso, che l'*uncus* e il *lobulus lingualis* abbiano più importanza per la funzione gustativa che non il *gyrus hippocampi* e l'*hippocampus*.

Si dichiara contrario all'esistenza di un centro corticale per il *m. levator palpebrae* e per la deviazione coniugata degli occhi nel *gyrus angularis*.

Ordinato, lucido, ricco di osservazioni acute, spesso originali, è, al pari di quello sulla sintomatologia, il capitolo sulla diagnostica. L'A. mette in chiaro tutte le difficoltà che possono presentarsi al medico anche nei casi in cui i sintomi locali siano numerosi. Nè l'esistenza della triade sintomatica fondamentale di Knapp, costituita da segni per parte dell'*oculomotorius*, del *pedunculus cerebri* e da di-

sturbi dell'equilibrio, mettono sempre al sicuro dall'errore: essa non ha un valore univoco potendosi, o *in toto* o con qualche suo componente, trovarsi presente in neoplasmi di altra sede e perfino in altre affezioni. Più giustamente, quindi, di Knapp che ha alla triade assegnato un valore sicuro, Mingazzini ha detto: « Se all'*hemiplegia alterna presertim superior* si aggiunge un complesso sintomatico cerebellare la diagnosi di sospetto di tumore del *lobus temporalis* aumenta di certezza ».

L'A. cerca poi di fissare i principali criterî atti a distinguere i tumori del *lobus temporalis* da quelli di altri distretti cerebrali, o da altre affezioni con le quali si possono confondere, e a conclusioni veramente originali giunge quando tratta della diagnosi differenziale tra i tumori del *lobus temporalis* e quelli della *fossa cranii media*. Nei neoplasmi della base i sintomi generali sono tardivi e poco accentuati, cosicchè le paralisi dei nervi della *fossa cranii media* possono per lungo tempo dominare il quadro, o costituirne anche l'unico sintoma: il contrario accade nei neoplasmi del *lobus temporalis*. Stanno in favore di quest'ultima sede gli accessi epilettiformi, specie se accompagnati da allucinazioni sensoriali: la compromissione del *n. masticatorius*, l'intensità della nevralgia facciale e la gravità dei disturbi trofici parlano per un neoplasma della *fossa cranii media*.

Passa, infine, a riassumere i concetti fondamentali di Mingazzini per quanto riguarda la diversa sintomatologia dei tumori in parola, a seconda della faccia del lobo che essi occupano. È questo, come avverte Mingazzini, un quesito diagnostico di importanza capitale per il chirurgo, il quale altrimenti corre rischio, trapanando il cranio, di non trovare il tumore, perchè i suoi limiti erano distanti pochi millimetri dalla breccia cranica, come dimostrano numerosi esempi della letteratura. Con ampio corredo di osservazioni, ricchezza di sintomatologia e precisione di dettagli, Mingazzini ha posto quelle che egli chiama le *prime basi* per lo studio di questo arduo problema. A tale scopo egli ha discriminato quattro categorie in ordine alla sede: l'una abbraccia i casi nei quali il tumore colpiva la metà o tutto al più i due terzi anteriori della faccia convessa dei tre *gyri temporales;* l'altra è costituita da quei casi nei quali il neoplasma interessava approssimativamente il terzo posteriore dei detti tre giri, cioè, della faccia stessa; la terza si riferisce ai casi di tumore della faccia inferiore-posteriore del *lobus temporalis* (*lobulus lingualis* e metà posteriore del *lobulus fusiformis*); alla quarta appartengono i neoplasmi della regione del *gyrus hippocampi* e della metà anteriore del *lobulus fusiformis*. Ora, una volta diagnosticato un tumore del *lobus temporalis* potranno, secondo Mingazzini, essere utilizzati i seguenti criterî clinici per determinare quale zona del medesimo sia a preferenza colpita. Si terrà presente, cioè, che emiparesi accompagnata ad ipoalgia omolaterale si trovano assai di frequente nei tumori della zona posteriore, più di rado in quelli della zona anteriore della faccia inferiore del *lobus temporalis;* in questa, invece, dominano, sebbene non costantemente, i disordini a carico dell'olfatto e del gusto. La presenza di una *hemiplegia alterna superior* parla in favore di un tumore occupante la zona posteriore della faccia convessa; e se detta paralisi sia bilaterale, e sopratutto associata con sintomi bulbocerebellari, si dovrà ritenere quasi con certezza che sia colpita la zona posteriore della faccia stessa.

I casi dell'A. confermano, se non in tutto almeno, in massima parte, i precetti di Mingazzini, che perciò conservano fino ad ora il loro valore.

Il prof. Artom, seguendo l'indirizzo anatomo-clinico che distingue la Scuola di Neuropatologia di Roma, ha col suo studio, pregevolissimo sotto ogni riguardo, colmato veramente una delle maggiori lacune che finora esistevano nella patologia dei tumori dell'encefalo.

G. FUMAROLA.

ERRATUM. — Nel lavoro del dott. Pisani «*La reazione del mastice sul liquor*», pubblicato nel fasc. 3 (1° marzo) di questa Sezione Medica, le figure 3 e 4 sono state per errore invertite.

Diritti di proprietà riservata. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel* POLICLINICO *o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

L. POZZI, ed. *resp.*

Roma, 1923 - Tip. Cartiere Centrali.

Anno XXX Roma, 1° Maggio 1923 Vol. XXX-M (fasc. 5)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
DIRETTA DAL
Prof. VITTORIO ASCOLI
Direttore della R. Clinica Medica di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o *le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Farmacologia Sperimentale della R. Università di Roma
Direttore: Prof. Gaglio

"Sui fattori complementari dell'alimentazione,,

(Le vitamine dei funghi mangerecci).

Dott. Pietro Di Mattei, aiuto.

Fra le sostanze vegetali saggiate in rapporto al loro contenuto di vitamine sono state finora trascurate quelle forme semplici e botanicamente inferiori che, aggregate sotto il nome di Funghi, costituiscono una parte così caratteristica del regno vegetale.

Non era sfuggito agli studiosi il vantaggio che poteva provenire alla migliore conoscenza dei nuovi fattori alimentari, dal farne ricerca nei più semplici organismi vegetali, giustamente considerando che la semplicità stessa della loro struttura, il ciclo ridotto delle loro funzioni, il gruppo relativamente

esiguo dei costituenti chimici dovessero facilitare i tentativi di orientamento chimico e fisiologico nel campo così malcerto delle vitamine. Ma essi si erano limitati a considerare — non senza successo — soltanto gli organismi vegetali più elementari, le forme più marginali della vita — ifomiceti, schizomiceti — esseri rudimentali d'aspetto e di funzioni.

Io ho diretto le seguenti ricerche alla investigazione dell'eventuale contenuto vitaminico dei funghi superiori e precisamente delle forme più elevate di essi — i basiodomiceti — che tanto appetitoso contributo portano da tempo remoto alla alimentazione umana. Trattandosi di questioni che interessano, appunto, l'umanità nel più profondo e delicato dei suoi problemi, non mi sembrò privo di interesse ricercare questi fattori complementari, in sostanze vegetali che non fossero lontane o discordi dal concetto alimentare.

Due considerazioni accrescevano singolare interesse alla ricerca.

Primo, trattarsi di piante assolutamente prive di clorofilla e, poi, l'avere esse dovizia di quell'Azoto non proteico che mi pare meritevole della più seria attenzione e ben altrimenti importante di quanto finora venne ritenuto.

***

I funghi adoperati furono quelli che il commercio offre secchi in città in tutte le stagioni sotto il nome sommario di Funghi di Genova. Si trattava di una miscela dei tipi commestibili più comuni e precisamente di *Boleti* (vol. Porcini) con prevalenza di *Boletus edulis* e *Boletus Scaber*. Mi sono servito di funghi secchi appunto perchè, in tal guisa, essi trovansi costantemente sul mercato e perchè in ricerche di tal genere che sfiorano questioni alimentari direttamente compenetrate alla vita sociale mi par bene accostarsi alle condizioni abituali del consumo quotidiano. I funghi secchi contengono altresì una certa quantità di terpeni e di sostanze volatili affini, cui è lecito attribuire una notevole influenza eccitante negli stati di avitaminosi e che non si rinvengono nei funghi freschi. Fu appunto nel *Boletus edulis* secco, che Haensel rinvenne un olio etereo di grato odore, di colore bruno oscuro, solubile in etere, fusibile a 34° ed altre sostanze analoghe sono state estratte da altre specie di funghi mangerecci.

Per poterli più acconciamente somministrare ai colombi (essi non volevano saperne di beccarli sia pure in frammenti) credetti opportuno frammentare minutamente i funghi, fino a ridurli in sottilissima polvere e di questa far pillole, impastandola con un po' d'amido. In questo modo la somministrazione diveniva agevolissima e la quantità perfettamente precisabile. Le esperienze furono condotte su colombi adulti, robusti, alimentati con bianchissimo riso brillato per provocare la consueta polineurite: la somministrazione dei funghi fu intrapresa, anch'essa, sin dall'inizio dell'esperienza piuttosto che aspettare lo scoppio dei primi fenomeni neuritici, come comunemente si pratica, perchè, ormai, dopo anni di osservazioni, mi sono persuaso che, per l'esatta valutazione del potere vitaminico delle sostanze in esame, occorre somministrarle fin dal

giorno in cui gli animali vengono sottoposti alla alimentazione esclusiva di riso brillato. Solo in tal guisa, noi possiamo precisare il vero significato del nostro intervento. Se sarà evitato l'insorgere dei fatti neuritici e dei disturbi generali potremo chiaramente dedurre che l'alimentazione fornita ai colombi risulta completa e che la sostanza in esame integra, nel senso vitaminico, le qualità alimentari del riso brillato. Evidentemente essa assicura alle cellule, quelle azioni eccitatrici che le rendono adatte a svolgere i normali processi organici, esplicando, appunto, la funzione che noi attribuiamo alle vitamine.

Quando, invece, le sostanze vengono somministrate nei casi conclamati di avitaminosi, ancorchè esse guariscano le lesioni, restituendo in valetudine gli animali, noi possiamo rilevare soltanto il loro potere curativo in determinati stati patologici e non siano autorizzati a ritenerle fornite dei caratteri che sogliamo attribuire alle vitamine. Altro è integrare fisiologicamente una dieta, priva di fattori che le sono necessari al compito alimentare e altra cosa è guarire fenomeni morbosi, che interessano organi ed apparati diversi, sui quali, forse, potrebbero influire beneficamente eventuali *rimedii*, che nulla hanno a vedere con le vitamine. Occorre insomma differenziare l'azione fisiologica da quella farmacologica. Non mi pare che possiamo assegnare il valore di vitamina, ossia di fattore indispensabile — cataliticamente — all'alimentazione, sol perchè una sostanza si dimostra efficace a rimuovere gli effetti patologici di un'alimentazione incompleta. Sarebbe lo stesso che considerare il piramidone come indispensabile termoregolatore fisiologico sol perchè rimuove in determinati casi patologici gli elevamenti termici.

Esperienza I. — Lo svolgimento ormai notissimo di siffatte esperienze e la necessità tipografica d'esser breve, mi esimono dall'indugiare nell'esposizione del diario sperimentale. Un lotto di colombi venne alimentato con circa 25 gr. di riso giornaliero ed un grammo di funghi disseccati. Ben presto siffatta dieta apparve completa e perfettamente equilibrata. Quando i controlli, nutriti con solo riso brillato, vennero a morte, verso il 17° giorno, con i graduali fenomeni di polineurite spastica, il lotto in esame si conservava in perfette condizioni. Nessun disturbo della nutrizione, nessuna diminuzione di peso, nessun abbassamento della temperatura rivelò una qualsiasi alterazione del normale ricambio di questi animali. Per lunghe settimane essi conservarono intera la vivacità, possente il volo, integra la forza, nessun impaccio venne a ostacolare la loro deambulazione, nessuna traccia vi fu di vomito o di diarrea. L'efficacia integrativa della piccola dose quotidiana di funghi si dimostrava così completa ed evidente che, passati due mesi dall'inizio della alimentazione avitaminica e più di 40 giorni dalla morte dei controlli, io cominciavo già a ritenerla definitiva. Buone norme di cautela mi spinsero tuttavia a prolungare l'esperimento e potei, così, vedere che ben presto i colombi cominciarono lentamente a perdere un po' della loro vivacità di movimenti. Il peso si manteneva costante, la temperatura normale, l'appetito consueto, le condizioni generali ottime ma l'impaccio al cammino si fece presto evidente e dimostrò l'insorgere di un'affezione neuritica degli arti. Improvvisamente i funghi si dimo-

stravano, quindi, insufficienti a proteggere completamente i colombi dagli effetti della dieta orizanica. Lo *steppage* aumentò e il riso cominciò a ristagnare nel gozzo. Le feci diventarono alquanto verdine e diarroiche, le penne cominciarono ad arruffarsi, l'occhio perdette la consueta lucentezza. A rimuovere questi fatti tentai naturalmente dosi maggiori di funghi, mentre diminuivo la razione di riso (1). Inutilmente, perchè gli animali vennero a morte, uno dopo l'altro.

All'autopsia si riscontrarono i soliti fatti anatomo-patologici.

***

Il potere vitaminico dei funghi si dimostrava quindi spiccatissimo ma non definitivo; la sua azione era notevole ed interessante ma tuttavia insufficiente

---

(1) Questa avvertenza di limitare quantitativamente la razione giornaliera di riso mi sembra indispensabile per ottenere dei quadri polineuritici scevri da complicazioni dipendenti da una esagerata ingestione di questo alimento. I ricercatori, invece, continuano a ingozzar riso anche quando i colombi sono moribondi e Funk medesimo riferisce d'averne trovato nel gozzo dei suoi colombi morti, fino a 100 gr., vale a dire, presso a poco, la metà del peso degli animali! Io ho potuto ripetutamente osservare che dall'eccesso di riso hanno origine molti fatti patologici collaterali che mascherano e modificano il puro tipo di polineurite avitaminica, impedendo talvolta i benefici effetti di alcune sostanze impiegate a scopo curativo. Se la razione di 30 gr. può essere adatta all'inizio della dieta (gli allevatori di colombi suggeriscono invece 30 gr. per chilo di peso!) essa deve ritenersi eccessiva quando si manifestano i primi sintomi dell'affezione. Segnatamente, quando la denutrizione viene nel corso dell'esperimento notevolmente accentuata e quando, per le probabili degenerazioni delle fibre del vago, la muscolatura del gozzo e dell'esofago perde la sua tonicità, mi sembra maggiormente dannosa siffatta razione, oltrechè sproporzionata al peso dell'animale ed alle sue possibilità digestive. Avviene che il riso non più vomitato dall'animale, per la paralisi delle terminazioni nervose relative, si accumula nel gozzo, distendendolo esageratamente, dando luogo a fermentazioni acide e sopratutto costituendo un blocco durissimo, certamente non privo di azione compressiva sul laringe. In questa guisa ai fatti neuritici si sovrappongono fatti tossici e disturbi del respiro, senza dire che per la tenace consistenza che assume il riso nel gozzo non è più possibile ottenere dalle sostanze impiegate a scopo curativo quella eventuale azione benefica, ch'esse avrebbero potuto spiegare se il loro assorbimento non fosse stato meccanicamente impedito. Ho potuto osservare che tali fatti tossici, meglio che nei piccioni, si mostrano più evidenti nei polli, nei quali i disturbi generali prevengono o si sovrappongono ai fatti neuritici. Appena il riso, nella fasi iniziali, comincia a ristagnare nel gozzo, per le abnormi fermentazioni, il pollo cade in una grave depressione che si aggrava rapidamente prima che i fenomeni di paresi e di paralisi siano bene appariscenti e mascherandoli quando si sono prodotti. L'animale giace riverso, col gozzo pieno di riso, che non è più capace di espellere, e che tuttavia si continua ostinatamente a introdurgli, e, in tali casi, gli interventi terapeutici con sostanze vitaminifere *per os* sono generalmente inefficaci. Se si riesce a fare svuotare il gozzo con mezzi meccanici, sia verso lo stomaco, sia agevolando il vomito, si vede l'animale risollevarsi dal torpore ed essere più sensibile alle somministrazioni terapeutiche. Queste operazioni, però, non sono sempre nè facili nè possibili e talvolta conviene meglio somministrare qualche presa di sale inglese. Ma quando la quantità del riso, per il ristagno di parecchi giorni, è eccessiva ed il caso è disperato, io ho trovato conveniente, per rimuovere subito il blocco duro e compatto, incidere senz'altro il gozzo dall'esterno e svuotarlo completamente dal suo contenuto tenace e puzzolente. Con due punti di sutura, l'operazione semplicissima è finita e non si incontra mai inconveniente alcuno. La rimarginazione è sorprendente per la rapidità con cui è presto completa.

ed incompleta. Commenteremo più tardi questa parziale efficacia, non nuova fra le sostanze vitaminiche e riferiamo intanto la nuova parte sperimentale che veniva suggerita da questo accertamento di attività vitaminica dei funghi disseccati.

Era interessante stabilire i rapporti fra questi risultati e il noto quadro generale delle vitamine, in maniera da precisare:

1) se le sostanze vitaminiche contenute nei funghi, analogamente alle tipiche vitamine antipolineuritiche, fossero solubili in acqua e in alcool;

2) se esse fossero, altresì, alterabili alle alte temperature;

3) se esse spiegassero azione negli altri stati d'avitaminosi, quale lo scorbuto sperimentale delle cavie;

4) quale posto, tali sostanze, occupassero fra i costituenti dei funghi e quale fosse la loro costituzione chimica;

5) se gli organismi vegetali più prossimi ai funghi avessero una analoga azione vitaminica.

In questo senso furono indirizzate le ricerche che, per esigenze di brevità, riferisco in modo sommario.

Esperienza II. — Per tentare l'estrazione idroalcoolica delle sostanze vitaminiche dei funghi secchi, ho seguito i metodi della preparazione degli estratti fluidi suggeriti dalla nostra Farmacopea, interessandomi:

1) mantenere un rapporto costante fra la materia impiegata e l'estratto, per poter somministrare ai colombi dosi corrispondenti a quantità precise di funghi secchi;

2) ridurre al minimo l'azione perturbatrice del calore.

Ridussi in minutissima polvere quantità stabilite di funghi secchi e le lasciai in apparecchio a spostamento per 24 ore, immerse in alcool a 96°. Raccolsi, poi, la prima parte del percolato e aggiunsi sempre nuovo alcool a 65° per parecchi giorni in modo da esaurire completamente i funghi. Distillai nel vuoto questo abbondante estratto in modo da ottenere una quantità, che aggiunta al primo percolato diede peso eguale a quello dei funghi impiegati. Feci evaporare l'alcool per evitarne gli effetti e reintegrai con acqua distillata il volume primitivo dell'estratto.

Cominciai a somministrarlo in dose di 2 gr. giornalieri a un gruppo di colombi, contemporaneamente alimentati con riso brillato. Anche qui gli effetti furono chiaramente benefici, ma se prolungarono lungamente la vita ai colombi non mi parve spiegassero quella spiccata efficacia dimostrata dai funghi secchi. I colombi non presentavano, a differenza dei controlli, fatti di paresi ma erano anch'essi, spesso, arruffati e diarroici e il peso aveva notevoli oscillazioni. Tuttavia essi resistettero notevolmente all'insorgere della polineurite e soltanto verso il 30° giorno si fecero evidenti i primi sintomi. Con graduale aggravamento i colombi vennero a morte. Dosi maggiori di estratto, che io tentai, in altri colombi, fin dai primi giorni dimostrarono un uguale comportamento.

Chiusi così l'esperienza con la conclusione che l'estratto idroalcoolico dei funghi è meno attivo dei funghi disseccati e che, quindi, parte delle sostanze efficaci nella polineurite non erano passate nei solventi. Data, tuttavia, l'evidente azione dell'estratto può dedursi con probabilità che l'azione antipolineuritica dei funghi sia da attribuirsi ad una sostanza soltanto parzialmente solubile in acqua e in alcool, oppure ad un complesso di sostanze, armonicamente attive, che l'estrazione idroalcoolica riuscì a dissociare.

Esperienza III. — Con funghi secchi, minutissimamente triturati, fu riempita una grossa bottiglia a tappo smerigliato e fu lasciata per due ore in autoclave alla temperatura costante di 130° C. in maniera da distruggere le eventuali vitamine.

Si sa che a questa temperatura esse sono rapidamente distrutte. Estratti dall'autoclave i funghi avevano assunto un colorito assai bruno ed acquistato un gradevole, penetrantissimo profumo. Furono fatte le solite pillole, con dosi precise, e ne vennero somministrati due gr. giornalieri, ad un gruppo di colombi, in cui si iniziò l'alimentazione orizanica.

I vantaggi furono evidentissimi e provarono in maniera evidente che l'attività spiegata dai funghi in queste avitaminosi non poteva riferirsi alle classiche vitamine del Funk, notoriamente termolabili. L'azione dei funghi sottoposti al calore fu, anzi, assai più spiccata di quella dell'estratto e, sotto un certo punto di vista sintomatico più caratteristica degli stessi funghi secchi. Dopo un mese di questa dieta, i colombi si trovavano in condizioni di salute veramente prospere e conservavano integra la vivacità, il peso, la forza e l'appetito. Ma tra il 38°-40° giorno, il quadro mostrò le prime pennellate patologiche. Una leggera paresi degli estensori impresse all'andatura dei colombi il caratteristico *steppage* e ancora più lo aumentò nei giorni successivi. Però con strana dissociazione della sindrome classica l'affezione parve limitarsi, esclusivamente, alle lesioni del sistema nervoso. A parte i disturbi, ormai accentuati, della neurite periferica, i colombi stavano benissimo e non mostravano traccia alcuna di quelle sofferenze generali che, a polineurite avanzata, completano costantemente il tipico quadro patologico. Per la prima volta, dopo anni di siffatte esperienze, io ho potuto, con vera sorpresa, assistere ad un fatto nuovo nello svolgimento di questa forma d'avitaminosi; quello cioè di veder colombi, ormai completamente paralitici, conservare un'impressionante voracità e continuare a cibarsi con vera golosità del riso brillato che causava la loro malattia. Sappiamo tutti che la nausea per questo alimento e il vomito consecutivo sono i primi indizii dell'affezione e già dopo tre o quattro giorni la maggior parte dei colombi si rifiuta di beccare spontaneamente il riso e si lascerebbe morire di fame.

La costanza del vomito, perfettamente spiegabile, d'altronde, viene per la sua regolarità assunta come indice del primo stadio della malattia e come momento opportuno per i vari trattamenti. Nel mio caso, non solo per lunghe settimane i colombi non ebbero repugnanza alcuna pel riso brillato ma con

fiero pigolìo e grande festosità essi salutavano la loro razione giornaliera, quale graditissimo cibo, e in un batter d'occhio divoravano golosamente fino all'ultimo granello. A questo appetito faceva corrispondenza il perfetto svuotamento del gozzo, e l'assoluta mancanza di feci verdi e diarroiche, in genere immancabili e caratteristiche delle turbate condizioni digerenti. Mai vi fu ristagno di riso nel gozzo, mai indizio di nausea o tentativo di vomito, mai torpore del sensorio, mai la solita depressione bulbare e cerebrale che accompagna gli stadii avanzati di queste polineuriti sperimentali. La temperatura si manteneva elevata, l'occhio vivacissimo, le penne lisce, il peso appena diminuito. Insomma una piccolissima dose di funghi aggiunta all'alimentazione orizanica aveva da un lato ritardato lungamente le tipiche lesioni nervose e, dall'altro, aveva evitato completamente la maggioranza dei sintomi collaterali, dissociando interamente il quadro patologico dell'affezione. La stessa lesione nervosa aveva decorso assai lento e attenuato tanto che i colombi raggiunsero con facilità il 50°-55° giorno di vita. Alla fine con improvviso abbassamento di temperatura e fenomeni spastici vennero a morte ma nel gozzo non fu trovato nessun grano di riso e nessuna traccia di abnorme fermentazione; i tessuti muscolari e adiposi erano quasi normalmente conservati; nell'intestino i materiali fecali erano normalissimi e perfettamente digeriti.

Evidentemente nella sindrome polineuritica da riso brillato noi dobbiamo vedere un complesso abbastanza indipendente di perturbazioni, sulle quali si può, quasi isolandole, intervenire con efficacia. Possiamo aggruppare sintomi riguardanti *l'apparato digerente,* altri il *sistema nervoso,* altri il *ricambio.* Le alterazioni nervose, interessando un tessuto di particolare delicatezza, sono rimosse con estrema difficoltà e forse hanno bisogno di speciali sostanze protettive. Ciò fa pensare, d'altra parte, che l'azione delle sostanze adoperate per integrare l'alimentazione orizanica sia complessa e forse risultante dalla armonica azione di singole sostanze, ciascuna con differente grado di efficacia e particolare sfera d'azione. Ma ripiglieremo più in là questa discussione.

Riguardo alla prova dei funghi, sottoposti al calore possiamo concludere che la loro resistenza alla alta temperatura esclude ogni identità con le classiche vitamine e che la loro azione può ritenersi *completa* per quanto riguarda il ricambio e l'apparato digerente e *parziale* per le lesioni del sistema nervoso.

***

Dati questi risultati, volli estendere le osservazioni alle specie più prossime ai funghi e precisamente ai *licheni.*

Scelsi come tipo la *cetraria islandica,* della quale poteva, altresì, valorizzarsi l'azione tonica delle sostanze amare contenute.

ESPERIENZA IV. — Fu somministrato questo *Lichene,* secco, in piccoli frammenti a dei colombi contemporaneamente sottoposti ad alimentazione orizanica. La dose iniziale fu di 1 gr. Nessun beneficio fu manifesto e gli animali vennero a morte in 17ª-18ª giornata.

Uguali risultati si ebbero preparando col *Lichene* un infuso, somministrato a colombi in dosi crescenti, sia a scopo preventivo che a scopo curativo.

Si può concludere che l'effetto è stato assolutamente negativo.

***

A completare il quadro delle ricerche sui funghi, volli provare se l'efficacia integrativa, sia pure incompleta, da essi dimostrata si verificasse anche negli altri stati patologici sperimentali che sono stati riportati allo stesso fattore etiologico, rappresentato dalla deficienza delle così dette vitamine. Portai la mia attenzione sul cosidetto scorbuto sperimentale.

Esperienza V. — Un lotto di cavie robuste e vivaci venne sottoposto alla dieta scorbutigena di avena e piselli secchi. Contemporaneamente, somministrai loro *pro die* gr. 5 di estratto fluido di funghi secchi.

Le cavie vissero bene per una ventina di giorni ma alla metà della quarta settimana esse vennero successivamente a morte e alla necroscopia vennero ri scontrate quelle scarse ecchimosi puntiformi lungo l'intestino e quella ipotrofia generale che sogliono rappresentare il quadro anatomo-patologico abituale nelle cavie sottoposte a dieta secca.

È quindi evidente che l'aggiunta dell'estratto fluido dei funghi non ha nè integrato nè corretto l'alimentazione disadatta offerta alle cavie e la sua somministrazione non ha impedito il manifestarsi di quelle alterazioni che si è con venuto chiamare scorbuto sperimentale.

***

Alla fine di queste esperienze possiamo quindi concludere:

1) che i funghi secchi spiegano una notevolissima, sebbene temporanea, azione vitaminica;

2) che il fattore vitaminico in essi contenuto non è nella sua totalità solubile in acqua e in alcool;

3) che esso è resistente alle alte temperature prolungate;

4) che la sua azione non si esplica negli altri stati sperimentali d'avitaminosi;

5) che il *Lichen islandico,* così prossimo botanicamente ai funghi, non ha con questi comune la spiccata azione vitaminica.

***

L'importanza della presenza di sostanze vitaminiche nei funghi è già a prima vista notevolissima. Non tanto perchè segnala la loro presenza in un organismo vegetale a questo riguardo finora trascurato, ma perchè esso interessa direttamente l'alimentazione umana, apprestandole una nuova, copiosa sorgente di fattori accessori nelle alimentazioni incomplete.

D'altro lato, nel momento in cui comincia la ridda commerciale dei prodotti vitaminici, mi pare compito di chi si occupa scientificamente della questione, indicare quelle sorgenti di prodotti accessori dell'alimentazione che, con maggior garanzia, sono offerte abbondantemente dalla natura.

Ma i fattori vitaminici contenuti nei funghi, come risulta dalle precedenti esperienze hanno qualche punto che merita d'esser commentato.

In primo luogo essi non si sono mostrati efficaci in senso definitivo. Dopo un lungo periodo di perfetto equilibrio, che merita ai funghi un posto di prim'ordine fra le sostanze vitaminiche finora conosciute, i colombi non hanno resistito alla dieta orizanica. La cosa non è nuova e sono ormai numerose le sostanze che, pur svolgendo l'attività propria delle vitamine, dimostrano di essere incapaci a spiegarne l'azione definitiva. Per questo l'Hofmeister nella sua rivista delle sostanze efficaci in questo genere di polineuriti, le raggruppava in *sostanze attive definitivamente*, *sostanze parzialmente attive per piccolo contenuto di vitamine*, e *sostanze apparentemente attive* perchè riuscivano a sostituire le vitamine in qualcuna delle loro azioni. Questa distinzione per quanto corrisponda a reali risultati, mi par tuttavia troppo ligia al concetto di una vitamina tipica, la cui presenza o la cui quantità, rappresenterebbe la sola spiegazione dell'attività della sostanza.

Certo è assai notevole il numero dei prodotti che esplicano un'azione incompleta nella terapia avitaminica ed hanno efficacia parziale in rapporto alle lesioni specifiche, temporanea in rapporto alla sopravvivenza e limitata alla rimozione dei sintomi più evidenti ma ciò può dipendere non solo dall'essere, queste sostanze compensatorie, contenute, talvolta, in troppo scarsa quantità quanto, io credo, dal fatto che i prodotti somministrati, invece di contenere tutto l'armonico raggruppamento vitaminico, capace di dare l'effetto totale, ne contengono solo una parte: ossia contengono una sola vitamina, con limitato valore fisiologico, e, quindi, insufficiente da sola a dare quell'effetto completo che, in generale, dipende da tutto il complesso dei nuclei vitaminici. *Questi nuclei vitaminici avrebbero ciascuno differente ufficio funzionale; quando essi tutti coesistono, si ha l'effetto completo e permanente, quando qualcuno manca l'effetto è parziale e la mancanza si riflette, patologicamente, su quell'organo o sistema che è rimasto privato del suo necessario eccitatore.*

Con la prova diuturna di numerose sostanze, somministrate a colombi alimentati con riso, io ho potuto assistere alla scomposizione del quadro patologico, attribuibile, secondo me, appunto all'incompleto raggruppamento di sostanze attive, nella dieta fornita.

Alcuni prodotti inefficaci nei riguardi delle lesioni nervose fanno scomparire il vomito che è uno dei primi e più notevoli sintomi del processo avitaminico, altri evitano completamente la diarrea che è costante compagna di tali stati patologici, altri, ancora, influiscono beneficamente sul peso ed, infine, alcuni prodotti, inefficaci verso questi sintomi si dimostrano assai attivi verso le lesioni nervose. È difficile attribuire ad una sola sostanza questo va-

riabile comportamento e mi pare logico invece pensare che si tratti di svariate sostanze con efficacia elettiva su differenti funzioni e tessuti dell'organismo.

La pluralità delle vitamine, da me in altri lavori sostenuta per altre vie, viene ancora confermata da queste osservazioni sui funghi.

Essi dimostrarono chiaramente un'azione completa sul ricambio e sull'apparato digerente ma ne svolsero una soltanto parziale sul sistema nervoso, alle lesioni del quale soccombettero poi gli animali. *Pare dunque evidente che diversi sintomi possono essere dipendenti da una particolare carenza e questa esser corretta da una particolare vitamina. In questa guisa si rende consigliabile non considerare più in blocco la sindrome beriberica, come finora s'è fatto, ma studiarla nei suoi diversi aspetti, così come conviene non parlare più di vitamina unica ma bensì di vitamine differenti fra loro, diverse anche pel comportamento fisiologico.* Esistono, è vero, vitamine ad azione completa ma non bisogna dimenticare che la più tipica di esse — quella estratta dalla crusca dal Funk — andava perdendo efficacia con le successive depurazioni.

Un altro fatto particolarmente interessante è quello rilevato nelle descritte esperienze (esp. II) che l'azione dell'estratto idroalcoolico si dimostrò assai meno efficace dei funghi secchi. Non è la prima volta ch'io ho occasione di osservare come i trattamenti con acqua e alcool che, in virtù dei postulati del Funk, dovrebbero estrarre con facilità tutti i fattori vitaminici contenuti nelle sostanze, non riescano, invece, a ripeterne tutte le qualità terapeutiche.

Nessuno può mettere in dubbio che la maggior parte delle sostanze di provata efficacia antipolineuritica sono realmente solubili in acqua e in alcool ma devo osservare che questa legge soffre frequenti eccezioni e che bisogna, ormai, andar cauti nel ritenerla carattere fondamentale delle cosidette vitamine antiberiberiche. Del resto, nulla di male se accanto alle vitamine solubili in acqua e in alcool, noi cominceremo la nota di quelle che non lo sono. Tanto più che abbiamo già iniziato l'elenco di quelle resistenti al calore, con buona pace della dogmatica termolabilità quando osservammo l'azione vitaminica del caffè torrefatto. Queste ricerche sono state, ormai, da più parte confermate e la resistenza dei fattori vitaminici dei funghi, sottoposti come ho detto a 130° per due ore, conferma, ancora, da parte sua, che non tutte le sostanze attive negli stati di avitaminosi soggiacciono alla legge della distruzione alle alte temperature.

I capisaldi del Funk sulle caratteristiche fondamentali delle vitamine, mostrano ormai delle preoccupanti incrinature e bisogna convenire che esse furono troppo unilaterali e premature.

Esse partirono dal concetto di una unica vitamina, a composizione chimica ben netta, definita o definibile, rimedio specifico del beriberi sperimentale.

Questa concezione, ancora dominante, deve invece ritenersi assolutamente superata dalle esperienze e dalle considerazioni che ne scaturiscono.

Data la funzione *esclusivamente catalitica* di queste sostanze e la nessuna parte diretta ch'esse prendono all'alimentazione, non si potrebbe capire perchè

debbano avere una speciale individualità chimica, precisa e costante. Esse hanno soltanto una funzione eccitante e questa, logicamente, può essere esplicata dalla più varia e multiforme qualità di sostanze. Quello che importa non è la qualità chimica dello stimolo impiegato quanto la sicura efficacia dell'effetto prodotto sui vari territori dell'organismo. La ruota di un mulino può essere messa in movimento da forze diversissime, acqua, vento, elettricità, vapore, animali, senza che ognuna reclami l'esclusività. L'interessante è che la ruota giri e che il grano sia macinato.

Fu un errore — non ancora corretto — quello di ritenere che la vitamina estratta dalla crusca fosse la sostanza unica, cui è devoluto dalla natura il compito di integrare le alimentazioni insufficienti e che essa dovesse ritrovarsi, tale e quale, in tutte le sostanze che spiegano azione vitaminica. Si assicurò, persino, che dalla sua presenza dipendesse il valore degli alimenti. Il rinvenimento nella crusca del *primo* di questi fattori ancora ignoti fece credere per infatuazione unilaterale che si trattasse dell'*unico*, si cercò affannosamente di stabilirne i caratteri chimici e, ottenutili, furono imposti come prove di identità dei fattori accessori dell'alimentazione, senza pensare che, in questa maniera, si imponeva la fisonomia particolare di una sostanza, come carattere di riconoscimento a tutta una serie di sostanze, non calcolabile nè per numero nè per provenienza. Se, per prima, si fosse dimostrata l'efficacia curativa del caffè torrefatto, si sarebbero assegnati alle vitamine ben altri caratteri differenziali e specialmente... la termostabilità! È l'effetto della solita generalizzazione che stabilisce o suggerisce le leggi prima che si siano raccolti i fatti. La scoperta del Funk, fu importantissima e meritoria, ma indusse, però, ad una schematizzazione eccessiva, sebbene l'osservazione fatta dal Funk medesimo che la sua stessa vitamina perdeva efficacia nelle successive depurazioni, avesse dovuto indurre a pensare che si trattava probabilmente di un complesso di sostanze ad azione sinergica e non di una sola.

Così è avvenuto che, estendendosi gli studi sui fattori accessori dell'alimentazione, ad ogni passo si è notata la difficoltà di riportare tutte le nuove osservazioni agli schemi primitivi e poichè ancora non è ben diffuso il concetto che le vitamine sono moltissime, di varia provenienza e composizione, ne viene la conseguenza di considerare eccezioni e contraddizioni quelli che sono, invece, gli impreveduti aspetti delle sostanze che, man mano, si dimostrano fornite di azione vitaminica.

Come si può esser ligi all'idea di una sola vitaminica — a formula più o meno obbligata — quando si vede che in alcune sostanze il calore annulla l'effetto vitaminico e in altre lo provoca, e che alcune sono solubili in acqua e in alcool ed altre assai poco e che, infine, la stessa azione antiberiberica può ottenersi dalle più divergenti sostanze, dall'estratto di bacillo tifico all'urina umana, dal lievito di birra come dal caffè?

Quando si vede che una sostanza può svolgere azione efficace nelle avitaminosi, non bisogna dunque pensare, come si suol fare, ch'essa contenga la vi-

tamina isolata dal Funk, ma soltanto che essa contiene uno qualsiasi di quegli elementi, che possono agire sulle cellule nello stesso senso delle vitamine.

Questa concezione della pluralità trova consenziente lo stesso Abderhalden. Egli non crede che la polineurite aviaria dipende dall'assenza di una sola sostanza ma piuttosto da tutta una serie di sostanze attive, che Egli riunisce sotto il nome di *eutonine*, ad azione sinergica. Egli le fa provenire dai composti organici del fosforo ma io credo che non possa più la composizione chimica servire a classificarle quanto la comune efficacia.

Ciò non esclude, davvero, che si continui, anzi si intensifichi l'indagine chimica di questi elementi. Liberi, invece, da limiti dogmatici, noi potremo, forse, osservare e lumeggiare nuovi collegamenti chimici e nuovi fili logici. L'interessante è non aver giudizi preconcetti.

Nel caso dei funghi, che mi spiegarono un evidente potere vitaminico io volli gettare lo sguardo nella loro intima struttura, cercando, nell'ammasso dei componenti, di indagare le sorgenti e l'individualità dei fattori, che dimostrarono di completare così efficacemente il solido nucleo alimentare di questi vegetali.

Piuttosto che ricercare se contenevano o meno la vitamina del Funk (le esp. II e III la escludevano) io credetti conveniente vagliare i costituenti noti dei funghi, per vedere se a qualcuno di essi potesse riferirsi l'azione benefica spiegata sui colombi in avitaminosi.

Nessuna meraviglia preconcetta se sostanze note possono, a un tratto, rivelare questa nuova funzione.

Numerose sono le sostanze, che entrano a far parte dei funghi di superiore organizzazione e sebbene le prime ricerche sulla chimica di questi prodotti risalgano al principio del XIX sec. ed abbiano avuto attenti esaminatori quali Husemann-Hilger, Zolf e Czapek, solo recenti sono gli accertamenti precisi sui loro costituenti. Si è potuto così precisare che nei funghi si trovano contenuti dei composti minerali, degli idrocarburi, dei grassi, delle lecitine, della colesterina, degli alcooli, degli acidi mono, bi e polibasici, degli aminoacidi, dei corpi della serie dell'urea e della purina, degli idrati di carbonio e sostanze affini, delle materie coloranti, delle resine e dei terpeni, delle sostanze proteiche e dei fermenti.

Una prima occhiata a questa congerie sgombrerà facilmente il campo di esame da quegli elementi che nessun rapporto possono avere con le sostanze di cui ci occupiamo. Possiamo così eliminare gli idrati di carbonio e le sostanze affini, le sostanze proteiche, i grassi, gli alcooli e gli acidigrassi. I sali minerali sono da tempo dimostrati sforniti di azione vitaminica (Eykman, Grijns, Schaumann, Chamberlein e Vedder, Curatolo); le lecitine, molto diffuse nei basiodomiceti, sebbene per un momento fermino la nostra attenzione non possono tuttavia ritenersi in relazione con l'azione vitaminica spiegata dai funghi. Le accurate osservazioni di Eykmann, Schaumann, Suzuki e Miterbeiter, Chamberlein e Vedder, hanno escluso la loro influenza negli stati d'avitaminosi e così pure, dopo le ricerche di Abderhalden e Lampé, non possiamo pensare ad

eventuali azioni dell'acido fosfoglicerico e della colina, che si trovano così spesso nei funghi per scissione della lecitina.

Degli aminoacidi, frutto della scissione idrolitica delle sostanze proteiche, sono stati trovati nei funghi l'asparagina, la glutamina e la tirosina ma lavori di Chamberlein, Vedder e Williams, Abderhalden e Lampé hanno dimostrato che nessun rapporto e nessuna influenza hanno tali aminoacidi.

Nè mi sembra il caso di indugiare sulle sostanze tanniche e quelle coloranti.

Un particolare rilievo meritano, invece, i fermenti di cui i funghi sono forniti in abbondanza e che hanno, certo, uno speciale significato sui processi biochimici di queste piante a così rapido e intenso sviluppo. Si sa che tali fermenti si riscontrano nei funghi, o vi si accrescono, al momento della germinazione, precisamente come avviene in genere per le vitamine. Lo stesso processo biochimico che esalta l'azione degli enzimi accresce quella delle vitamine: la analogia è importante quando si pensi che dove si trovano vitamine, si trovano quasi sempre fermenti. Sono innegabili i punti di contatto tra i caratteri chimici e quelli funzionali di questi due gruppi ed il parallelismo ad alcuni è sembrato così significativo che si sono domandati qual sorta di parentela esista fra le due categorie e quante delle loro azioni coincidano o si completino.

Non mancano esperimenti e induzioni ma su questo terreno mi pare si debba procedere con estrema cautela. Nel caso dei funghi, voglio soltanto prender nota della presenza di queste sostanze enzimatiche.

Ma prima di passare ad ammettere la presenza nei funghi di vitamine più o meno misteriose, non mi sembra inopportuno richiamare un momento l'attenzione su alcuni componenti chimici dei funghi, che possono, forse, renderci ragione dell'azione spiegata sui colombi e nello stesso tempo aggiungere qualche ulteriore ragguaglio alla costituzione chimica di alcune sostanze vitaminiche.

I composti della serie della purina sono abbondantemente rappresentati nei funghi e fu appunto l'abbondanza del loro azoto, che richiamò la mia attenzione nel senso di queste ricerche, facendomi pensare che non essendo esso tutto impiegato per la costituzione dell'albumina, moltissimo ne rimaneva allo stato non proteico, nelle diverse combinazioni di ammoniaca, ammidi, amminoacidi e gruppi purinici. Questa, del resto, è una constatazione tutt'altro che nuova, ma quello che in questo punto occorre decisamente affermare è che ci troviamo di fronte ad aggruppamenti chimici della più alta importanza pel nostro problema vitaminico e che ogni volta che ci capita di utilizzarli nelle affezioni da avitaminosi essi ci mostrano costantemente una interessantissima efficacia.

Quest'ordine di idee fu chiaramente introdotto e sperimentalmente dimostrato dal Gaglio, con la prova della attività antipolineuritica dell'urina e, da allora, gli esempi si sono moltiplicati, sia che seguissero questo nuovo indirizzo, sia che lo confermassero per altre strade.

Le umili scorie del ricambio organico ripetevano la stessa azione delle celebrate vitamine ed aprivano il campo a numerose osservazioni capitali. Prima di tutto, escludevano la specificità della vitamina del Funk e poi dimostravano che non dovesse parlarsi di nuovi fattori alimentari ma piuttosto di eccitanti dell'attività cellulare. Provavano ancora, che per raggiungere questo scopo non c'era bisogno di ricorrere a nuovi enigmatici agglomerati chimici, ma che la stessa ragione poteva essere svolta da molteplici e svariati composti, alcuni dei quali comunissimi e noti alla Chimica e alla Fisiologia da tempo remoto. Il concetto, ormai diffuso e istintivo, che ai nuovi fattori accessori dell'alimentazione dovesse corrispondere una nuova e speciale formula chimica veniva assai scosso, con naturale sorpresa di quanti supponevano che dovesse seguire una rivelazione chimica a quella funzionale che si era avuta per l'introduzione delle vitamine nel quadro alimentare.

Ma, intanto, queste combinazioni non proteiche dell'azoto non hanno finora acquistato quella considerazione che loro compete nel quadro chimico delle vitamine e ch'è d'uopo, ormai, riconoscere per tante prove e per tante conferme. Il Funk medesimo aveva guardato con attenzione i gruppi purinici per l'analogia ch'essi potevano avere con l'allantoina, da lui isolata dalla crusca, ma aveva, poi, seguito altro indirizzo e solo ora che si è definitivamente assodata la natura stimolante dell'azione vitaminica ed esclusa ogni specificità, noi possiamo con sicurezza identificare in molti di questi aggruppamenti azotati la sorgente dell'azione antiberiberica e gli equivalenti terapeutici delle classiche vitamine del Funk.

Urea, acido urico e basi puriniche hanno già da tempo il loro posto fra gli stimolanti catalitici delle funzioni organiche e, rientrando le vitamine in questa categoria, non possiamo avere difficoltà ad ammettere una funzione analoga alle parentele azotate non proteiche che rinveniamo così spesso nelle sostanze dotate di azione antiberiberica.

Non si vuole qui, certo, generalizzare in questo altro senso, ma si vuole spiegare l'indiscussa azione vitaminica di tutte le sostanze che contengono urea, acido urico, basi xantiniche, ammoniaca, ecc., senza ricorrere all'abituale ammissione della tipica vitamina stereotipata e uscendo, una buona volta, fuori dai postulati del Funk.

Se si volge lo sguardo a tutte le sostanze che sono state impiegate con successo negli stati di avitaminosi si è costretti, appunto, ad osservare la sintomatica regolarità con cui si trova in esse, costantemente, una notevole quantità di azoto ammoniacale, ureico, purinico, quel tale azoto considerato dalla chimica come estrattivo e non proteico:

L'*urina* (Gaglio), la più attiva delle sostanze che hanno spiegato l'azione delle vitamine, può considerarsi come la tipica rappresentante dell'attività sinergica di queste scorie azotate, ed, in vario grado d'efficacia, noi possiamo aggiungere il *lievito di birra* (Funk) in cui Schutzberger e Kossel scoprirono ipoxantina, xantina, adenina, guanina; l'*infuso di caffè* (Di Mattei) che contiene piridina, metilammina, trimetilxantina; l'*orzo* di cui Cooper, Suzuki e

Miterbeiter dimostrarono il potere vitaminico e Schulze e Bosshard l'ipoxantina, la guanina, la xantina; l'*avena* che contiene ipoxantina e guanina; il *latte fresco* (Funk) che contiene ipoxantina, guanina, adenina; il *brodo di carne* che contiene creatina, creatinina, ipoxantina, sarcina, carnina, metil-idantoina; i *fagiuoli* (Grijus, Schaumann, Suzuki e Miterbeiter) che contengono urea, xantina, adenina, guanina; il *formaggio* (Cooper) che contiene notevoli quantità di azoto ammoniacale; *i visceri e le carni* (Cooper, Schaumann, ecc.) che contengono xantina, ipoxantina, sarcina, idantoina, ecc.; ed, infine, anche *i microorganismi* di cui s'è dimostrata l'azione vitaminica (Poccini, Russet, ecc.) contengono ossi e amino purine.

È come fare l'appello di tutte le sostanze che sono state finora provate con successo nella polineurite da avitaminosi! Come non prestare attenzione a questa costante coincidenza di gruppi azotati con l'azione vitaminica ottenuta dalle sostanze più diverse?

All'elenco, aggiungeremo ancora i *funghi*. Anch'essi, naturalmente, ben provvisti di abbondanti gruppi purinici e ammidici. E poichè siamo d'accordo ad attribuire l'efficacia dell'urina alle sostanze estrattive azotate che contiene, possiamo ammettere la stessa spiegazione per i funghi e per gli elencati prodotti che contengono sostanze analoghe.

Ammettendo, in molti casi, l'influenza di questo azoto non proteico, nelle sue varie combinazioni, noi possiamo spiegarci la benefica azione di molte sostanze, che ci lasciavano alquanto perplessi nell'interpretazione dei loro effetti.

Tutti sappiamo, per esempio, la considerazione secolare, quasi mistica, che ha goduto il brodo di carne presso medici e profani per le sue celebrate qualità nutritive e rinforzanti.

I fisiologi hanno distrutto questa credenza, dimostrando che l'unica sostanza nutritiva ceduta dalla carne al brodo è, appena, un po' di gelatina, ma non hanno potuto negare un certo carattere corroborante e nervino, come il caffè ed il the, attribuibile a sostanze aromatiche, attive sui nervi del gusto e dell'olfatto.

Ora s'è dimostrata l'azione vitaminica del brodo e questo mi pare significativo. Nel brodo, oltre la gelatina, ci sono ipoxantina, sarcina, metilidantoina, creatina, creatinina, ecc., scorie umilissime del ricambio, è vero, ma presenti, intanto, dovunque ci sia da segnalare un'azione corroborante e vitaminica. È verissimo che Meissner e Voit hanno negato ogni valore alimentare alla creatina e alla creatinina, dimostrando che le quantità ingerite passano, nelle 24 ore successive, tali e quali nell'urine, traversando immodificate e senza perdita l'organismo. Ma nessuno pretende che esse svolgano un'azione alimentare. Le vitamine non pigliano parte alcuna, diretta, ai processi nutritivi; esse agiscono per sola presenza e non vengono nè assimilate nè modificate. Nulla vieta che anche la creatina e la creatinina possano svolgere stimoli eccitanti dell'attività cellulare, come fanno, del resto, l'urea e l'acido urico.

E questi prodotti di disintegrazione proteica, esistenti nell'organismo animale, appaiono ancor più interessanti quando si pensi ai popoli delle regioni

polari, pescatori, cacciatori, nomadi, che si nutrono sempre e solo di carne e di grasso, senza alcun uso di sostanze vegetali. Dove prendono, essi, le vitamine necessarie se non nelle carni? E quali sostanze posseggono le carni che possano svolgere una simile azione?

Ammettendo, altresì, l'influenza di questo azoto purinico, nella benefica azione di molte sostanze, noi possiamo spiegarci, ancora, alcune curiose modalità del loro comportamento di fronte ai trattamenti chimici da noi adoperati.

Sappiamo che il saggio singolo di molti di questi elementi chimici, acido urico, adenina, guanina, ecc. (Funk), urea, caffeina, teobromina (Di Mattei), ha dimostrato che essi hanno isolatamente scarsa efficacia terapeutica ma che l'acquistano nell'aggruppamento, sviluppando azione sinergica. Questo primo punto spiega, secondo me, perchè la vitamina del Funk perdeva efficacia nelle successive depurazioni, perchè la caffeina, la teobromina, gli estratti di caffè crudo non dànno l'azione dell'infuso di caffè e perchè l'urea, il carbonato di ammonio, i sali minerali (1) isolatamente non riproducono l'azione dell'urina. Ma considerando, ancora, la pluralità degli elementi che compongono una sostanza vitaminica, noi possiamo altresì spiegarci, senza difficoltà, perchè talvolta *gli estratti acquosi siano meno attivi delle droghe iniziali.*

Varia è la solubilità di tali componenti nell'acqua e nell'alcool e per alcuni, specie fra le sostanze puriniche veramente minima. *Negli estratti possono, quindi, non passare sostanze che pur sono attive.* Non perchè la vitamina del Funk era solubile in acqua e in alcool, noi ci aspetteremo che ogni sostanza attiva sia anch'essa solubile in acqua.

E se l'azione — per es. — dei funghi dipende veramente dalla xantina, dalla sarcina, dalla guanina che contengono, *noi possiamo ancora renderci conto perchè essi abbiano mostrato una perfetta resistenza a quella temperatura che avrebbe indubbiamente distrutto ogni traccia delle vitamine del Funk.* Nel Saccharomices Cerevisiae la guanina, p. es., si produce solo per lungo riscaldamento!

Un terzo punto da chiarire, riguardo ai funghi, è quello che riguarda la dissociazione dei sintomi, che abbiamo osservato nel quadro sperimentale. Su questo ci siamo già intrattenuti parlando della pluralità delle vitamine totali. Esse rappresentano, secondo me, un complesso di stimolanti, di cui ognuno svolge la sua azione benefica entro una particolare sfera anatomica, agevolando ed eccitando scambi e fenomeni che riguardano o il ricambio, o l'apparato digerente o il sistema nervoso. Quando qualcuno di questi manca, allora il corrispondente apparato entra in sofferenza e ci dà i sintomi relativi. Così possiamo spiegarci come i colombi nutriti con riso e funghi, continuarono a mangiare golosamente il riso, a svuotare il gozzo, a conservare il peso quando già il sistema nervoso periferico era da tempo in condizioni di grande alterazione.

Ma alla attenzione che noi richiamiamo sull'azoto non proteico, come sor-

---

(1) Sperimentati in questo Laboratorio dai dottori Pantaleoni, Curatolo e da me.

gente di attività vitaminica, possiamo offrire ancora un importante dato di fatto.

Si è potuto recentemente constatare e confermare che l'attività vitaminica dei semi si esalta quando essi vengono sottoposti alla germogliazione. Semi, privi di qualsiasi contenuto vitaminico allo stato secco, se ne dimostrano spesso doviziosi, non appena si inducono in essi i processi germinativi.

Orbene i botanici ci insegnano che il processo chimico più notevole di questo momento biologico è appunto la comparsa di prodotti azotati nei quali manca il carattere di sostanza proteica e fra essi, sopratutto, gruppi ammoniacali e basi xantiniche. I nucleo-proteidi si scindono per l'azione di enzimi peptonizzanti e scompaiono, dando luogo a nucleina, che a sua volta, scindendosi, dà origine all'acido nucleinico. L'idrolisi di questo acido nucleinico dà come ultimi prodotti *basi puriniche* e *pirimidiniche*. La constatazione mi pare di grande importanza.

È il momento, dunque, in cui abbondano i prodotti di regressione dei nucleo-proteidi, quando il contenuto di azoto non proteico diventa preponderante, che corrisponde all'acquisto della funzione vitaminica.

Poi, a poco a poco, con lo sviluppo dei germogli, dei semi e delle gemme, questo azoto purinico diminuisce, a vantaggio di quello proteico, o addirittura scompare, ed i semi, diventati erba o pianta, perdono la loro efficacia terapeutica nel beriberi sperimentale (1). Con lo sviluppo della pianta la riduzione dell'azoto non proteico è rapidissima.

I semi di Erba medica, quiescenti, non hanno azione vitaminica. L'acquistano con la germogliazione (Pantaleoni) quando il contenuto d'Azoto non proteico diventa notevolissimo. Ma ben presto questo diminuisce: quando la pianta è alta m. 0.12 esso è ancora il 35 % dell'azoto totale, quando la pianta è in fiore esso è già ridotto al 24 % e così via. La comunissima erba da prato contiene il 21 % d'N. non proteico, ma al secondo taglio ne ha già il 19 % ed al terzo solo il 14 %. Il trifoglio quando è alto m. 0.04 ne ha il 38 %, alto m. 0.07 il 24 %. La stessa caffeina, così diffusa in parecchie piante, si trova specialmente nelle parti giovani di esse, germogli in via di sviluppo, foglie giovani, fiori e frutti immaturi. Ma essa si trova in quantità minore o manca affatto (Coffea liberica) negli organi adulti. Le foglie del *the sinensis* (2), appena nate, nel maggio contengono il 20 % di N. caffeinico e il 13 % d'N. amidico, nel maggio successivo è rimasto appena l'8.6 % di N. caffeinico e più nulla d'N. amidico. Si sa infatti che la raccolta delle foglie, si fa parecchie volte all'anno, man mano che si sviluppano.

Insomma, i prodotti azotati non proteici (alcaloidi, betaina, ipoxantina, guanina, vernina, arginina, ammidi e derivati) possono raggiungere nei vegetali cifre altissime nel rapporto dell'N. totale. La barbabietola raggiunge il 71 %.

---

(1) Nello scorbuto è l'opposto, ma questo conferma ancora di più che un parallelismo fra i due stati morbosi non è possibile. Del resto, si sa benissimo che le sostanze compensatorie convenienti ad uno sono sempre inefficaci per l'altro.

(2) Sul cui valore vitaminico ho in corso promettenti esperienze.

Non è mio compito diffondermi, ancora, su questo argomento, ma voglio ricordare che *nella germogliazione*, fra i prodotti dell'idrolisi dell'acido nucleinico, assieme alle purine, di cui ho fatto parola, ci sono anche delle *basi pirimidiniche*, il cui valore nella chimica di questi nuovi fattori alimentari e la affinità con le sostanze puriniche, sono meritevoli del maggiore interesse.

Non voglio, nemmeno, dare speciale significato alla azione negativa dei *licheni*, in confronto a quella dei funghi, sebbene possa ricordarsi che, mentre i funghi hanno circa il 20-37 % di N. non proteico (Konig), i licheni, abbondanti di svariati componenti, non contengono invece traccia alcuna di simili composti azotati.

Io desidero, solo, richiamare sull'azoto non proteico quella considerazione che i fisiologi del mondo vegetale gli avevano negato. Essi erano rimasti d'accordo nell'attribuirgli un valore problematico e, in ogni modo, ben lontano da quello delle sostanze proteiche. Alcuni anzi lo hanno ritenuto affatto inutilizzabile dagli organismi animali. Io credo, invece, che questo azoto non proteico sia bene importante per le piante, dacchè esse se ne provvedono nel momento più delicato della loro attività cellulare e dacchè esso si trova nei tessuti dotati di intensa funzione come i germogli dei semi germinanti, i granuli di polline, le gemme in via di sviluppo, i microrganismi a rapida moltiplicazione.

Orbene, se le esperienze dimostrano che appunto in questo momento si produce o si esalta l'efficacia vitaminica dei vegetali (tanto che sembrerebbe opportuno sottoporre a germinazione quelli che fanno parte della nostra alimentazione) mi pare logico dedurne una razionale corrispondenza di cause e di effetto, senza perderci nella investigazione di enigmatiche vitamine. L'azoto non proteico rappresenterebbe, quindi, la sorgente chimica dell'attività stimolatrice e benefica, che molte sostanze esplicano negli stati di carenza, nello stesso senso catalitico delle vitamine.

Intendiamoci: qui non si vuole, neanche lontanamente, *sostituire* il concetto dell'azoto non proteico a quello della vitamina del Funk, ma, soltanto, affermare che moltissime sostanze eterogenee, per natura e provenienza, possono intervenire nelle avitaminosi con azione analoga alla classica vitamina e, fra queste, con notevole frequenza e con azione sinergica, le combinazioni non proteiche dell'azoto.

Istituto di Farmacologia - Roma, gennaio 1923.

BIBLIOGRAFIA.

Per la copiosissima bibliografia dell'argomento rimando a quella completissima del Funk nella 2a ediz. del suo volume: « Die Vitamine ». Verlag von S. Hirzel, Leipzig, 1922.

II.

Ospedale Civile di Cuneo

La cura delle anemie gravi mediante la trasfusione sanguigna

Dott. P. F. Zuccòla, primario e docente.

Che il sangue potesse avere efficacia terapeutica non è concetto recente risalendo esso alla fine del 600 epoca in cui Denis, Emmerez, Wreen, Oxford, Knig, ecc., iniettarono ad individui affetti da malattie infettive una certa quantità di sangue arterioso d'agnello, scegliendo quale datore questo animale in omaggio alla sua leggendaria purezza e rifiutando quello dell'uomo come ricco di germi a cagione dei suoi molteplici vizi. Quali risultati precisamente si siano ottenuti con certezza non sappiamo, certo non senza clamorosi successi se teniamo conto che l'uso si generalizzò e si estese così che per insuccessi altrettanto clamorosi venne frenato prima, vietato poi dalle autorità politiche e religiose. E di esso fino all'inizio del secolo passato quasi non se ne fa più parola tanto che riuscì cosa quasi nuova quando Blundelle ed Osè lo vollero richiamare in onore nella cura delle più svariate malattie: infettive, tossiche, mentali, con poco seguito, invero, se già dopo pochi decenni il metodo andava nuovamente in disuso ad esso ostacolando ancora e il pregiudizio e le difficoltà tecniche.

A ciò devono aver contribuito le ricerche di Krönecker, Sander, Caule, Schwarz, ecc. sulla efficacia delle ipodermoclisi prima, delle fleboclisi poi, rimanendo fatti isolati i tentativi sporadici di Maydel, Schramm, Ludwig, Bizzozero, Sanquirico, Ewald, Ziemsen, Hedon, Touffier, ecc.

Da qualche anno però esso è stato ripreso in omaggio quasi a quel periodico ritmo per cui metodi antichi, esumati, vengono nuovamente gettati allo sbaraglio col sussidio di tecnica nuova e alla luce di concezioni nuove: particolarmente in America ed in Francia (ricorderò anzi come in questi paesi vi siano anche dei datori di sangue di professione), si che in poco volger di tempo la somma di esperienze si fece veramente cospicua, se bene, come sempre avviene, non tutte con uniformità di risultati.

I lavori e le riviste in proposito sono tanto frequenti e con dovizia di raccolta bibliografica tale che io non credo prezzo dell'opera di farne cenno particolare per cui anche fra le recenti mi atterrò a quelle alle quali si potrà ricorrere per una più minuta conoscenza dell'argomento e della letteratura.

L'indicazione prima e più precisa della trasfusione sanguigna, quella delle grandi emorragie, ha avuto la maggiore conferma nelle vicende dell'ultimo conflitto, quale ci viene resa nota attraverso le varie relazioni ufficiali delle singole armate scese in campo (Booges, Cammon, Crile, Hussly, Lee, Moos, Vincent, Finney, Gowaerts, Guillot, Dehelly, Morel, Rieux, Touffier, Costantin,

Weill, Jeanbrau, ecc.) (1), facendosi frequentissima particolarmente nell'ultimo periodo di esso presso l'esercito americano, poi in quello inglese e francese; infine — sebbene su non così vasta scala — in quello italiano per opera di Sebastiani (2), di Paccinelli (3), di Maccabruni (4), di Egidi (5), reso nella sua tecnica più facile e spedito mediante le iniezioni di sangue totale reso incoagulabile mediante l'aggiunta di citrato sodico: Astruc, Derrieu, Arthus, Sabattani, Giraud, Chatou, Stansfeld, Hustin, Josuè, Levisohn, Tzanck, Hèdon (6).

E col conforto dei risultati ottenuti nei casi di anemia acuta il metodo venne tosto esteso alle forme di anemia di natura medica. Poichè la trasfusione di sangue — nei confronti degli altri metodi — si è dimostrata di maggiore efficacia, non solo perchè determina un più evidente e stabile aumento della pressione sanguigna, ma perchè colla immissione in circolo di emazie sane che conservano la loro capacità funzionale, si viene a rifornire l'organismo di una riserva di emoglobina non indifferente, e ancora perchè si determina un risveglio oltremodo vivace nell'ematopoiesi per eccitamento del midollo e delle ghiandole a ciò deputate.

Per quanto risulta dai lavori statistici in proposito, l'utilità del trattamento sarebbe tutt'altro che disprezzabile.

Anders (7) afferma che nel 56 % dei casi di anemie primitive (particolarmente nell'a. p. p.), si ebbe una remissione dei fenomeni con una media di tre trasfusioni per ogni ammalato, Oloesser (8), Bloonfield (9), Losee (10), Lester (11), Ottemberg (12), Liebmann (13), riscontrarono remissioni nel 41-62 per cento dei casi a seconda dello stadio della malattia; Archibald (14) in una prima serie di 20 osservazioni ottenne importanti miglioramenti nel 69 % ed in una seconda di 14 nel 50 %; Kimpton (15) con una statistica di 50 casi conclude nel 65 % i risultati essere superiori a quelli ottenuti con qualsiasi altro sussidio terapeutico.

Risultati altrettanto buoni ottennero Koerken (16), Fornaca e Rodano, Ribadeau, Dumarest, Brissaud (17); Bark e Fischer (18), Bonn, Hurwitz, Müller e Prael (19), Haberland (20), Harkemann (21), Waagen (22), Floercken, Lee, Ravaut, Miot, Percy, Giffin, Holn, Kerden, Brakenridge (miglioramenti di anni), senza contare Decastello, Eppinger, Mayo, Minot, Perry, Roy, Hirschfeld, Mc Cleen, alcuni dei quali associarono alla trasfusione la splenectomia (23).

Con ciò non mancano le voci discordi, poichè non sempre il metodo si è addimostrato della desiderata efficacia: ed invero non tutti quanti hanno dato al miglioramento un vero carattere di remissione si sono trovati nel giusto, i casi avendo sempre esitato, dopo un non lungo periodo, infaustamente; a parte ancora che non sono infrequenti le complicazioni anche gravi quali il blocco del rene: Goormoghtigh (24), Curtis (25); per fenomeni di isoagglutinazione: Lensteiner (26), Shottoch (27), Robertson (28), Stansfeld (29), Krumbhaar (30), Jeanbrack e Girard (31), Halbon (32), Dieffembach (33); per azione tossica imputabile alla fibrina: Girard (34), Jeanbrau (35); per azione meccanica impu-

tabile agli stromi globulari, a fenomeni trombotici: Freund (36), Edelberg (37), Bernheim (38), Hotz (39), Zondek (40), Ceconi (41).

Fenomeni indubbiamente sempre gravi, molte volte mortali, sulla cui frequenza neppure si deve esagerare se si confrontano col numero veramente imponente di casi in cui tale pratica venne applicata. Questi da Fantuzzi (42) e da Pzanck (43), vengono distinti in tre gruppi: *a*) fenomeni immediati leggieri: eccitamento psichico, brividi, cianosi, dispnea, nausea, edemi, cefalea, dolori a tipo nevralgico o colico, rialzi termici, imputabili tutti a reazioni vasomotorie o a turbe dei centri nervosi secondarie allo stato congestizio improvviso; *b*) immediati gravi: turbe del respiro, spasmo, arresto; *c*) accidenti tardivi: albuminuria, emoglobinuria, edemi, fenomeni di anafilassia, ecc.

Sul momento eziologico di questi non si può dire vi siano grandi divergenze, poichè vogliansi attribuire a fenomeni embolici per emazie conglutinate o a rapida emolisi, tutti possono ridursi a fenomeni di incompatibilità umorale del sangue del paziente nei confronti di quello del donatore: Jeanbrau, Giraud, Murard, Guillot, Dehelly, Morel, Wollich, Levaditi, Boogs, Finney, Govaerts, Beth, Rosenthal, ecc. (44); particolarmente quando le emazie dell'ultimo vengono agglutinate ed emolizzate dal primo, mentre mancherebbero e sarebbero trascurabili anche se il siero del donatore agglutina od emolizza quello del ricettore. Fenomeno, sembra, non già dovuto al fatto che nel primo caso il siero del donatore viene in dose massiva immesso nel ricevente (poichè i sieri capaci di produrre emolisi ed agglutinazione conservano la loro completa efficacia anche alla diluizione di 1 : 8 e 1 : 10), ma perchè determinandosi una distruzione di emazie, se queste sono del ricettore l'albumina si troverà ad essere omogenea al sangue in cui circola, mentre se si mettono in libertà quelle del donatore si avranno albumine se non proprio eterogenee, in qualche modo diverse da quelle del mezzo in cui circolano e con un'azione identica alla tossina dilatatoria di Popielski (Jeanbrau e Giraud). Concetto ancora confermato dall'osservazione che tali fenomeni si possono evitare o rendere meno nocivi non solo con una opportuna scelta del donatore ma, quando questo non sia possibile, preparando il ricevente iniettando 1/2-1 ora prima della trasfusione 5-10 cmc. del sangue del donatore (ocheptofilassia). Il che ci dice ancora che se inconvenienti vi possono essere questi sono sino ad un certo punto evitabili: basta conoscere in precedenza come il sangue del datore, rispettivamente del ricevente, si comportino nei loro confronti, vale a dire tentare se si produce il fenomeno dell'interagglutinazione ricorrendo ad una prova preventiva mediante sieri di tipo dei quattro gruppi sanguigni, o in mancanza di questi, ai metodi di Ewing, di Epstein, di Ottemberg, di Droufesne, Deht, Vincent, Moos, Lee (45), precauzione sulla quale ormai più non si discute.

Piuttosto disparati sono i concetti sulle modalità della immissione: se si debba adoperare sangue defibrinato o totale, citratato o no, se sia consigliabile agli effetti dei risultati la via endovenosa o la sottocutanea.

Contro l'impiego di sangue naturale per via endovenosa si invocano i facili fenomeni secondari dovuti a trombosi, mentre tali pericoli sarebbero evi-

tati adoperando sangue defibrinato e filtrato attraverso garza sterile. Ma, si obbiettò, che colla traumatizzazione delle emazie si comprometteva quella vitalità sulla quale si doveva fare assegnamento pur non mettendosi al riparo dei fenomeni secondari. Tanto che venne accolto con entusiasmo l'impiego del sangue totale reso incoagulabile mediante l'aggiunta di citrato sodico; se non che anche ricorrendo a tale espediente accidenti possono manifestarsi con eguale frequenza, poichè non si può escludere che il citrato sodico sia senza azione sulle emazie. Difatti Cheinisse (46), Bernheim (47), contro le affermazioni di Hédon (48), Estruc e Derrien (49), hanno dimostrato che col citrato sodico si determinano reazioni violente nel 20-40 % dei casi: brividi, elevazioni termiche, talvolta anche morte; poichè esso favorisce ed esalta la fragilità globulare, riduce il potere opsonico e fagocitario dei leucociti, per cui sarebbe particolarmente controindicato nelle forme a carattere emolitico. Gross (50) poi sconsiglia anche il defibrinato come avente un'azione emolizzante maggiore del non defibrinato. Di modo che alla disamina dei fatti riportati ne risulta che indubbiamente ogni metodo non è indenne da critica, è vergine di colpe: solo l'accurata scelta dei soggetti, in caso contrario la preparazione opportuna del ricevente, possono evitarle o renderle meno pericolose.

Quesito altrettanto dibattuto è quello riferentesi alla quantità del sangue da trasfondere: deducendo dal groviglio delle discussioni fatte, dobbiamo ammettere che regole generali non possono essere fissate: solo in un caso: nelle emorragie acute nelle quali pure deve essere lasciato al medico l'apprezzamento clinico del compenso necessario.

Nelle forme mediche la maggior parte degli AA. consiglia di attenersi alle cifre medie: 200-500 cmc. (Weber, Hunter, Anders, Weill, Lester, Hunger, Sebastiani, ecc.), altri (Müller, Jorvelle, Leyton, Archibald, Gross, Brow, Percy) hanno avuto risultati migliori colle iniezioni massive (700-1000 cmc.). Per le quali ultime dosi anche quanti ne sono fautori mettono in guardia per l'eventualità di disturbi da ipertensione col quadro di un edema polmonare acuto anche grave; senz'altro contrari sono Dupuy de Frenelle (51), Rosenthal (52), i quali avvertono esse poter dare complicazioni epatiche o renali ad evitar le quali non sempre vale l'espediente di unire al sangue degli eccitanti (adrenalina o caffeina), degli eliminanti (uroformina), o dei leucogenetici (glucosio o colloidi).

Di fronte a questi altri sostengono essere indifferente agli effetti di eccitare l'ematopoiesi, tanto le dosi massive quanto le piccole (Fornaca, Rodano, Kimpton, Weber, Hurter, Ribadeau, Dumarest, Brissaud) e qualunque via si scelga; altri pensa debba preferibilmente ricorrersi alla via endovenosa non solo perchè d'azione più pronta, ma ancora perchè con essa viene ad immettersi in circolo una notevole quantità di emazie normalmente funzionanti in guisa da aversi un vero trapianto di tessuti [Bürger (53), Zappelloni (54)] considerando altri le iniezioni muscolari come iniezioni di aspetto (Gratz (55).

Circa il tempo utile per intraprendere la cura nelle forme di anemia primitiva, se cioè non appena stabilitasi la diagnosi o solo quando si sono già

esauriti tutti gli altri espedienti, neppure tutti sono d'accordo. Alcuni la consigliano quando l'emoglobina ha tendenza a raggiungere un valore inferiore al 20 %; se non che l'esperienza clinica sembra dimostrare essere poco prudente attendere tanto: Ottemberg (56), Liebmann (57), dimostrarono che quanto più il tasso emoglobinico iniziale è alto, tanto più facile cosa è ottenere la remissione nel decorso della malattia od uno di quei periodi di quiescenza che sono proprî di essa: nei casi in cui essi ottennero una remissione l'emoglobina iniziale era del 27-30 %, mentre quando non si ebbero risultati palesi l'emoglobina era inferiore al 20 %.

Anders dallo spoglio di circa 450 casi è venuto alla conclusione che la percentuale delle remissioni è del 56 % quando la percentuale dell'emoglobina supera il 30 %, di modo che non è prudente, nè consigliabile limitare il metodo ai casi senza altra speranza terapeutica.

Sarà ancora opportuno sapere che le iniezioni fatte in periodo di remissione non la prolungano e perciò sono superflue, che quando si è raggiunto quel dato miglioramento esso rimane stazionario per quanto si insista, più utile essendo quando la remissione ottenuta ha tendenza a regredire. Dal che si deve dedurre che neppure regole fisse possono darsi sul tempo che deve intercedere tra una trasfusione e l'altra: variando esso da caso a caso, dovendo l'intervento avere come base i risultati degli esami del sangue, che vanno ripetuti con relativa frequenza, facendo particolarmente attenzione al quantitativo di elementi neoformati (numerazione delle cellule reticolari: Vogel (58), Mc. Curdy (59), tenendo sempre conto dello stato subbiettivo e delle condizioni generali del paziente.

La sorte e l'azione del sangue trasfuso è certo più complessa di quanto si possa immaginare: in seguito ad una trasfusione si ha in un primo periodo un aumento delle emazie (per 3-4 giorni); in un secondo una palese diminuzione, anche al disotto dell'iniziale, per fenomeni di eritro- e leucocitocataresi tanto nel sangue quanto nella milza e nelle ghiandole linfatiche (Bulliard); per assistersi finalmente ad un aumento per un'attiva rinnovazione di esso. Il che proverebbe che la trasfusione agisce determinando un'iperfunzione riparatrice degli organi ematopoietici per mezzo della disgregazione degli elementi figurati del sangue (Carmona). La rigenerazione è caratterizzata dalla presenza in circolo di elementi policromatofili, di plasmazellen, invariati restando gli elementi nucleati, i mielociti, i promielociti ed i metamielociti: Bulliard e Girard (60).

Anders pensa che il sangue trasfuso non si limiti ad un'eccitazione del midollo osseo, ma funga da stimolante di proprietà antiemolitiche; Turck (61) che legando le sostanze emolitiche protegga il midollo osseo, permettendogli di funzionare e rifabbricare le cellule distrutte, concetti divisi dall'Haberland il quale crede che si ottenga una modificazione nella costituzione dell'organismo tale da renderlo inadatto all'agente determinante la lesione.

Gross ed il Gratz considerano l'azione del sangue trasfuso ancora più complessa: il siero agirebbe secondo i principi della terapia proteinica, eser-

citando un'azione stimolante sul protoplasma in generale e per ciò anche sugli organi ematopoietici, mentre i globuli rossi agirebbero per il loro contenuto emoglobinico; l'azione del siero sarebbe più duratura, quella delle emazie meno in rapporto alla loro minore durata: in un primo tempo si svolgerebbe l'azione del siero, in un secondo quello dell'emoglobina. Ciò spiegherebbe come essi abbiano ottenuto buoni risultati oltre che col sangue fresco anche con globuli rossi lavati, laccati e anche coll'ematina e coll'emina, Furukawa (62), con sangue congelato dopo essere stato reso incoagulabile e sciolto, mantenendolo per qualche ora alla temperatura ambiente. La duplice azione del sangue avrebbe ancora una conferma nelle ricerche del Mayer, dello Schmitz, del Lutz (63), che nelle a. gravi croniche ottennero buoni risultati con semplici iniezioni di siero e in quelle di Behrendt (64) che in bambini anemici (con 17-30 % d'emoglobina) ottenne rapido miglioramento mediante iniezioni intramuscolari giornaliere di 1 cmc. di siero (antimeningococcico, antinfluenzale, antitetanico).

La trasfusione sottocutanea avrebbe vantaggi puramente indiretti avendo una semplice azione eccitante l'ematopoiesi, mentre colla endovenosa si immetterebbero in circolo elementi vitali, funzionanti; difatti Wearn, Warren, Ames (65) hanno trovato che le emazie trasfuse resistono in circolo fin 59-113 giorni (30-40 secondo Ashby (66), qualunque sia il momento eziologico della anemia.

Dopo questo breve cenno a quelli che mi sembrano i capisaldi dell'emoterapia rivolta a scopo medico, riferirò il più succintamente possibile alcuni casi di mia osservazione nei quali o in unione ad altri sussidi terapeutici, o solo dopo aver esperiti questi, si ricorse alla cura delle trasfusioni sia per via sottocutanea, sia per via endovenosa, a seconda delle particolari indicazioni cliniche loro (67).

Si tratta di due casi di avvelenamento (da nitrobenzolo e da clorato potassico) già in altre pubblicazioni resi noti per il loro particolare reperto ematologico e di 5 casi di a. p. p. tipo plastico, lasciando 3 casi della stessa malattia con caratteristiche di aplasticità, nei quali non si ottenne alcun giovamento dall'intervento.

Osservazione I. — L. T., anni 41. Il giorno 6 febbraio l'a. ingerisce 30 gr. circa di nitrobenzolo; poche ore dopo presenta una colorazione scura delle labbra, dei lobuli dell'orecchio, del naso e delle estremità, contratture generalizzate; le vene sottocutanee appaiono come cordoncini nerastri, è fredda, incosciente, gli sfinteri sono incontinenti; le orine nerastre dense, filanti, scarse (200 cmc. nelle 24 ore); il polso filiforme, irregolare, aritmico (140 al m'); il respiro superficiale tendente al periodico. Il giorno 9 dimostratisi poco attivi i sussidi terapeutici abituali (ipodermoclisi e fleboclisi), tenuto conto delle gravi condizioni dell'inferma si decide una trasfusione endovenosa di 500 cmc. di sangue defibrinato. Le condizioni sia soggettive che oggettive della paziente già dopo poche ore sono notevolmente migliorate, ma durano relativamente poco, tanto che l'operazione viene ripetuta il giorno seguente, iniettando altri 500 cmc. di sangue non defibrinato: dopo poche ore la coscienza è quasi integra, sono notevolmente diminuiti i fenomeni di contrattura, il polso è sempre piccolo ma più regolare e meno frequente (110 al m'), il respiro relativa-

mente facile, le urine un po' più abbondanti (450 cmc.). Le sue condizioni si mantengono discrete anche il giorno 11, ma nel seguente si fanno nuovamente gravi: accusa cefalea intensa, cade facilmente in sopore, è subcosciente: la colorazione della cute si è nuovamente fatta più oscura, compare ittero, riprende il vomito, ricompaiono le contratture, le orine sono nuovamente scarse (100 cmc.), ricompare la dispnea, di modo che si decide una nuova trasfusione di 400 cmc. di sangue defibrinato ed un nuovo miglioramento si rende tosto palese pur permanendo sempre evidente la colorazione nerastra della cute e delle orine. Tre altre trasfusioni rispettivamente di 500, 400 e 300 cmc. di sangue totale vennero ancora praticate nei giorni 12, 14 e 24, ogni qualvolta cioè si notava un aggravamento nello stato generale, dopo di che si sospesero definitivamente essendo le condizioni della p. in modo definitivo rassicuranti.

I reperti del sangue sono riferiti nella tabella che segue.

	Emometria	Globuli rossi	Globuli bianchi
9 febbraio 1ª trasfusione	75-80	4,100,000	12,800
10 » 2ª »	60	3,580,000	19,400
12 » 3ª »	50	2 720,000	2[illegible],000
14 » 4ª »	42	2,700,000	25,000
	35	1,800,000	48,000
	30	2,100,000	71,000
24 » 5ª »	15	1,600,000	28,000
	30	1,700,000	16,800
	35	1,900,000	7,800
	45	1,850,000	9,800

Osservazione II. — M. A., anni 22. Il giorno 30 giugno ingerisce circa 6 gr. di clorato potassico: i primi sintomi tossici compaiono dopo qualche ora: vomiti, cianosi, senso di oppressione, cefalea, feci diarroiche emorragiche, anuria quasi completa. Alla sua entrata nell'Ospedale si riscontra colorazione della faccia e delle estremità violacea, tinta delle sclere itterica, dispnea con respiro tendente al periodico; polso piccolo frequente (170 al m'), addome tumido uniformemente dolente. Urine ricche di albumina (7-8 ‰) con reperto microscopico di nefrite acuta emorragica. Nello stesso giorno (31 giugno) si pratica una prima trasfusione di 300 cmc. di sangue defibrinato e avendo l'a. tendenza a farsi nella notte più grave, se ne fa una seconda di 350 cmc. di sangue citratato. Dopo ogni singola trasfusione le condizioni dell'a. sono un po' migliori: soggettivamente si sente sollevata, la respirazione è più facile, è diminuita la dispnea, è scomparso il vomito. La colorazione della cute si è fatta più intensa (il fegato deborda di due dita l'arco ed è dolente). Le urine un po' più abbondanti (150-300 cmc.) ricche d'albumina con reperto microscopico invariato. Le condizioni permangono buone fino al 2 luglio: compaiono vomiti, aumenta la colorazione itterica, subbiettivamente l'a. accusa di nuovo difficoltà nella respirazione, le orine sono ancora scarse; si pratica una nuova trasfusione di sangue citratato (350 cmc.). Il 3 luglio le condizioni sono nuovamente migliori, è diminuita la colorazione nerastra della cute e la dispnea, le orine sono più chiare e più abbondanti (300 cmc.). Senza attendere un nuovo aggravarsi dei sintomi si pratica una nuova trasfusione di sangue citratato (400 cmc.) cui segue un nuovo miglioramento: scompare quasi del tutto la colorazione oscura della cute e la itterica, scompare il senso di ambascia e la dispnea; il fegato si riduce, le orine però, sempre emorragiche, si man-

tengono scarse (90 cmc.), ricche di albumina (5 ‰). Il giorno 5 lo stato generale tende a peggiorare: l'a. avverte cefalea e disturbi della vista, compare dispnea intensa, il polso si fa filiforme, ha frequenti epistassi e vomiti sanguigni; la colorazione della cute e delle mucose è quasi normale; leggero ittero, orine sempre scarse (albumina 6 ‰). Il 6 continuano i vomiti sanguigni, si accentua la dispnea, soggettivamente il senso di difficoltà nel respiro, la colorazione della cute si fa nuovamente oscura, le orine sempre più scarse (50 cmc.) con albumina abbondante (1 ‰). Si pratica una nuova trasfusione endovenosa di 300 cmc.; il giorno 7 le condizioni sono di nuovo evidentemente migliorate, la colorazione della cute e delle mucose è ritornata normale, la dispnea è diminuita, scomparso il senso di ambascia. Continua però la cefalea ed il vomito sempre più frequente, le orine sono ridotte a pochi cmc. e l'a. muore il giorno 8 con sintomi di uremia.

Reperto ematico:

	Emometria	Globuli rossi	Globuli bianchi
30 giugno 1ª trasfusione	40-45	3,100,000	54,000
1º luglio 2ª »	35-40	3,200,000	50 000
2 » 3ª »	30-35	2,800,000	48,000
3 » 4ª »	35	2,400,000	36,000
6 » 5ª »	35-40	2,600,000	25,000
7 » 6ª »	40-45	1,500,000	18,000

Osservazione III. — P. B., anni 35. La malattia data da 6 mesi circa. L'a. venne già sottoposto a cure arsenicali e ferruginose ottenendone qualche vantaggio, in Ospedale vennero ripetute e completate con piccole ipodermoclisi, iniezioni di ossigeno, tutte con poco vantaggio. Il quadro clinico è quello della a. p. p. Nei preparati colorati si ha anisocitosi con prevalenza dei macrociti, policromatofilia, qualche elemento punteggiato, normo- e megaloblasti. All'a. vengono praticate complessivamente 10 iniezioni endovenose o sottocutanee di sangue defibrinato in quantità varianti dai 200 ai 250 cmc.

I risultati ottenuti sono riportati nella tavola che segue:

	Emometria	Globuli rossi	Globuli bianchi	Valore globulare
2 gennaio	25	1,100,000	7,400	1.1
4 » 1ª trasf. endov.	25	1,000,000	8,400	1.1
11 » 2ª » »	25 30	1,300,000	6,200	1.1
18 » 3ª » »	30-35	1,800,000	8,000	1.1
28 » 4ª » sottoc.	35-40	1,900,000	8,400	1
7 febbraio 5ª » »	35-40	1,800,000	7,000	1.1
14 » 6ª » »	40-45	2,100,000	6,800	1
21 » 7ª » »	40-45	2,100,000	4,000	1
27 » 8ª » endov.	45-50	2,300,000	6,000	1.1
7 marzo 9ª » »	45-50	2,100,000	8,000	1.4
14 » 10ª » »	45-50	2,400,000	6,000	1.1

Rapporto leucocitario:

	Pol.	Linf.	Miel.	Mielobl.	Emocit.
4 gennaio	65	34	—	—	1
18 »	70	27	—	1	2
7 febbraio	68	28	—	2	2
14 »	69	30	—	—	1
21 »	—	—	—	—	—
7 marzo	72	25	1	1	1
14 »	72	27	—	1	1
20 »	68	30	1	1	—

L'a. venne a morte 4 mesi dopo l'uscita dall'ospedale probabilmente per malattia intercorrente acuta (pneumonite); a detta dei famigliari le sue condizioni non erano gran che mutate dal giorno della sua uscita.

Osservazione IV. — F. A., anni 42. La malattia daterebbe da 8 mesi circa. L'esame microscopico dei preparati dimostra la presenza di un'anisocitosi di alto grado con prevalenza dei macrociti policromatofili ed ipercromatici; emazie punteggate, rarissimi elementi nucleati normoblasti. Quantunque l'a. sia già stato sottoposto a protratte cure arsenicali che non diedero risultati se non nei primi momenti della malattia, queste vennero riprese, raggiungendo anche dosi elevate (0.80 ctgr. di cacod. sodico pro die) e completandole con iniezioni endovenose di arsenobenzolo (5 iniezioni di gr. 0.15 cadauna); essendo le condizioni del p. presso che stazionarie si decide una cura di trasfusioni. Nello spazio di 45 giorni se ne praticano 8: le due prime per via endovenosa (200-300 cmc.) impiegando sangue totale citratato, le ulteriori alternate endovenose e sottocutanee, le prime in dosi varianti dai 200 ai 300 cmc., le seconde di 25 cmc.: in queste ultime si adoperò sempre sangue totale.

	Emometria	Globuli rossi	Globuli bianchi	Valore globulare
1 giugno	15	780,000	3,200	1.1
4 » 1ª trasf. endov.	15-20	800,000	4,800	1.1
20 » 2ª » »	20	1,000,000	5,200	1
30 » 3ª » sottoc.	25	1,200,000	3,000	1.3
14 luglio 4ª » endov.	30-35	1,500,000	3,600	1.1
25 » 5ª » sottoc.	30-35	1,700,000	4,000	1.1
5 agosto 6ª » endov.	30-35	1,600,000	5,200	1
15 » 7ª » sottoc.	30	1,500,000	4,800	1
25 » 8ª » endov.	30-35	1,800,000	5,800	0.9

Rapporto leucocitario:

	Pol.	Linf.	Miel.	Mielobl.	Emocit.
1° giugno	60	34	—	—	—
10 »	66	31	—	1	2
20 »	70	28	—	1	1
30 »	65	30	1	2	2
14 luglio	68	28	2	1	1
25 »	64	32	1	1	2
5 agosto	70	27	—	2	1
15 »	69	29	—	—	1

L'a. venne a morte tre mesi dopo la sua uscita dall'ospedale.

Osservazione V. — P. M., anni 31. I primi sintomi della malattia daterebbero da 5 mesi circa e sarebbero insorti in 8° mese di gravidanza decorsa normalmente; non migliorò colla sospensione dell'allattamento, fece qualche cura arsenicale e ferruginosa senza soverchio impegno e costanza. L'esame microscopico dei preparati dà: anisocitosi di non alto grado con rari macrociti ipercromatici, rari policromatofili e punteggiati, rarissimi normoblasti, non megaloblasti. Nello spazio di due mesi e mezzo vengono praticate 9 trasfusioni di sangue totale citratato tutte per via sottocutanea nella quantità di 20-50 cmc. Contemporaneamente si fa una cura arsenicale intensa (raggiungendo in 2 riprese la dose massima giornaliera di gr. 1 di cacodilato sodico).

	Emometria	Globuli rossi	Globuli bianchi	Valore globulare
6 agosto	20	1,000,000	3,200	1
8 » 1ª trasf. . . .	20	900,000	3,000	1
18 » 2ª » . . .	25	1,200,000	4,000	1
28 » 3ª » . . .	25	1,200,000	3,800	1
5 settem. 4ª » . . .	30	1,500,000	4,200	1
15 » 5ª » . . .	35	1,400,000	4,800	1.1
25 » 6ª » . . .	35	1,700,000	5,200	1
2 ottobre 7ª » . . .	35	1,800,000	6,000	0.9
12 » 8ª » . . .	35	1,600,000	4,000	1.1
22 » 9ª » . . .	35-40	1,800,000	5,800	1.1
2 novem. 10ª » . . .	35-40	1,900,000	5,300	1

Formula ematica:

	Polinucleati	Linfociti	Mielociti	Promielociti	Emocitoblasti
6 agosto	70	29	—	—	—
18 »	68	30	1	—	1
5 settembre	70	28	—	—	1
15 »	70	27	1	—	2
25 »	68	30	1	—	1
12 »	68	29	1	1	1
22 »	72	27	2	—	—
10 ottobre	72	29	—	—	—

Si ebbero notizie dell'ammalata ancora per 4 mesi, durante questi le sue condizioni sembra si siano mantenute stazionarie; emigrata fu perduta di vista.

OSSERVAZIONE VI. — P. C., anni 38. La malattia daterebbe da 4 mesi.

Esame microscopico dei preparati: anisocitosi con macrocitosi ipercromatica, policromatofilia, elementi punteggiati, normoblasti e megaloblasti. Venne sottoposto a parecchie cure arsenicali e ferruginose con lieve vantaggio; qualche cura venne tentata al suo ricovero in ospedale. Nello spazio di 50 giorni vengono praticate 10 iniezioni di sangue naturale, di queste le prime 4 per via endovenosa (cmc. 250), le altre alternate per via endomuscolare (25-30 cmc.) e per via endovenosa.

		Emometria	Globuli rossi	Globuli bianchi	Valore globulare
22 gennaio	endovenosa	30	1,400,000	3,800	1.1
27 »	»	30	1,200,000	4,200	1.2
1 febbraio	»	35	1,350,000	5,400	1.2
6 »	»	40	1,300,000	6,000	1.1
11 »	endovenose	45	1,600,000	6,200	1.2
16 »	endoven.	40-45	2,000,000	6,000	1
21 »	endovenose	—	2,000,000	—	—
27 »	endoven.	45-50	2,300,000	5,600	0.9
4 marzo	endovenose	50	2,400,000	5 800	1
9 »	endovenose	50-55	2,600,000	6,000	1.1
14 »	»	55	2,700,000	—	1.1
20 »	»	—	—	—	—

Rapporto leucocitario:

	Polinucleati	Linfociti	Mielociti	Promielotici	Emocitoblasti
22 gennaio	72	27	—	—	1
1 febbraio	70	28	—	1	1
11 »	73	25	—	1	2
21 »	70	28	—	1	1
4 marzo	75	22	1	—	1
14 »	70	28	—	1	1
20 »	70	29	—	—	1

Il miglioramento determinatosi durò presso che invariato per 9 mesi circa dopo di che l'a. riprese ad anemizzarsi e venne a morte 11 mesi dopo la sua uscita dall'ospedale.

Osservazione VII. — P. F., anni 44. I primi disturbi daterebbero da 6 mesi: secondo il p. la malattia presentò all'inizio qualche periodo di sosta forse per le cure arsenicali e ferruginose assecondate da una più rigorosa vita igienica e dietetica. Da un paio di mesi però le sue condizioni sono andate progressivamente peggiorando. All'atto della sua entrata all'ospedale il suo stato si rileva grave: ad ogni più piccola fatica si fa dispnoico, ha vertigini e lipotimie; il polso è piccolo e vuoto; ha vantaggi puramente momentanei da fleboclisi, da inalazioni sistematiche di ossigeno.

Es. del sangue. Emometria 10-15; gl. rossi 600.000; gl. bianchi 2400; val. glob. 1. All'esame microscopico dei preparati si rileva poichilocitosi ed anisocitosi, scarsi policromatofili, non elementi punteggiati, qualche normoblasta, non megaloblasti. Formula leucocitaria: polinucleati 70; linfociti 29; emocitoblasti 1.

Il giorno 3 aprile si pratica una trasfusione endovenosa di sangue defibrinato: appena se ne sono iniettati 350 cmc. l'a. viene colto da senso di ambascia, da vertigini, da senso di soffocazione; il respiro si fa frequentissimo (48 al m.'), il polso appena percettibile (140 al m.'). Supera la crisi dopo mezz'ora circa cogli ordinari sussidi terapeutici. Il giorno seguente il p. soggettivamente afferma di sentirsi più sollevato, la respirazione essere più facile, le vertigini meno intense; il senso di ambascia meno pronunciato. Ha rialzo termico preceduto da brivido (39,5). La crasi sanguigna non dimostra alcuna modificazione, solo un aumento dei leucociti (6400) con rapporto leucocitario invariato. Questo stato di relativo benessere si protrae per un periodo di 4-5 giorni, dopo di che i disturbi si riproducono in tutta la loro intensità. Nel sesto giorno l'a. chiede che gli venga praticata una seconda trasfusione, preventivamente gli vengono praticate 2 iniezioni di adrenalina al millesimo, non ostante ciò la trasfusione di 400 cmc. di sangue defibrinato dopo circa mezz'ora determina cianosi, dispnea, acceleramento del polso, senso di calore e di soffocazione, fenomeni che scompaiono in 2 ore; sopravvengono brividi intensi e febbre (40°), che cade dopo 36 ore. In capo a questo tempo le condizioni soggettive sembrano migliorarsi per qualche giorno (3-4), dopo di che riprendono a farsi quelle di prima, anzi più gravi.

Esame del sangue: emometria 10-12; gl. rossi 700.000; gl. bianchi 5200; val. glob. 1. Rapporto leucocitario: pol. neutr. 72; linf. 27; emocitoblasti 1.

Un'ultima iniezione endovenosa di sangue defibrinato viene praticata non appena i sintomi si fanno nuovamente allarmanti: non ostante i provvedimenti presi essa non viene ben tollerata, tanto che quando se ne sono già iniettati 150 cmc. essa deve venire sospesa: l'a. è colto da vertigini, da senso

di ambascia e di soffocazione, compare cianosi, il polso si fa piccolo, filiforme. Nel giorno seguente si nota edema alle palpebre, alla faccia ed alle estremità; nulla nelle orine. Soggettivamente l'a. non avverte miglioramenti e muore 4 giorni dopo l'ultimo intervento.

OSSERVAZIONE VIII. — S. M., anni 42. La malattia data da 5 mesi e si iniziò verso le ultime settimane di una gravidanza decorsa normalmente. Ebbe qualche miglioramento superato il puerperio, se non che qualche tempo dopo andò rapidamente aggravandosi. Due mesi dopo il parto comparvero emorragie alle gengive ed epistassi. L'esame microscopico del sangue dà: anisocitosi, poichilocitosi, policromatofilia, elementi punteggiati, presenza di elementi normoblasti, megaloblasti. Per un periodo di 20 giorni si praticano iniezioni di cacodilato sodico a dosi progressivamente crescenti fino a raggiungere gr. 1,5 pro die, iniezioni quotidiane di siero fisiologico (25 cmc.), ma non si ottengono grandi risultati. Per un altro periodo di 15 giorni si completa la cura con iniezioni endovenose di arsenico colloidale ed inalazioni sistematiche di ossigeno; ma il reperto della crasi non muta quantunque soggettivamente l'a. affermi di sentirsi meglio, perciò si tenta una cura di trasfusioni. Nel periodo di due mesi vengono praticate 9 iniezioni di cui le prime cinque (di 100-150 cmc.) per via endovenosa, le altre quattro (di 25-30 cmc.) per via sottocutanea.

	Emometria	Globuli rossi	Globuli bianchi	Valore globulare
3 maggio	25-30	1,200,000	5,400	1.2
5 giugno 1ª trasf. endov.	30-35	1,400,000	6,200	1.2
20 » 2ª » »	—	—	—	—
30 » 3ª » »	35-40	1,800,000	7,400	1.1
10 luglio 4ª » »	40	2.100,000	7,800	0.9
18 » 5ª » »	—	—	—	—
25 » 1ª iniez. sottoc.	45	2,100,000	7,200	1.1
10 agosto 2ª » »	45,50	2.400,000	6.000	1.1
20 » 3ª » »	—	—	—	—
30 » 4ª » »	50,55	2,700,000	6,200	1
10 settembre	60	3,100.000	5,400	1

Rapporto leucocitario:

	Polinucleati	Linfociti	Mielociti	Promielociti	Emocitoblasti
3 maggio	68	31	1	—	—
30 giugno	73	25	2	—	—
10 luglio	76	23	1	—	—
25 »	74	23	2	1	—
10 agosto	74	24	1	1	—
30 »	70	28	2	—	—
10 settembre	70	26	2	—	—

Per un periodo di 10 mesi dalla sua uscita dall'ospedale le condizioni della paziente si mantennero immutate, il peggioramento si iniziò verso la metà dell'11° e venne a morte nel 14° mese.

Ed ora qualche breve considerazione sulle osservazioni fatte. Ed innanzi tutto mi sembra si debbano smorzare tutti quei soverchi entusiasmi che qualche A. dimostra circa la decisiva efficacia delle trasfusioni nel trattamento delle anemie primitive a carattere pernicioso: poichè se anche nei casi citati si ebbero miglioramenti notevoli, talvolta superiori ad ogni aspettativa nei confronti di ogni altro sussidio terapeutico, spingendo il dosaggio dei rimedi a limiti di molto superiori agli abituali, pur tuttavia anche negli ammalati che dall'intervento mostrarono maggiormente avvantaggiarsi, non si ebbe mai una sopravvivenza molto notevole e in nessuno di essi si ottenne una vera remissione della malattia, piuttosto un differimento dell'esito fatalmente infausto. In ogni ammalato, anche nel momento migliore delle sue condizioni, il quadro ematologico fondamentale non è variato: sempre si ebbe un valore globulare superiore all'unità, leucopenia con linfocitosi relativa, policromasia, anisocitosi con prevalenza di megalociti ipercromici. Mai adunque, ripeto, una remissione, un lontano accenno ad una radicale modificazione nell'anormale funzionalità del midollo, degli organi ematopoietici in genere. Un semplice miglioramento quindi, una maggiore attività riparatrice.

Sotto tale titolo quindi non possiamo che sottoscrivere al concetto informatore il giudizio su di esso pronunciato da Humpel, Sinclair, Hartmann, Barth, Schlaepfer, Hempel, Sutter, Stehälin, Doerr, Ceconi, ecc.; forse non in via così assoluta poichè se il metodo ha veramente un'azione più efficace e più pronta che non i mezzi comunemente in uso, non va considerato come integrante; piuttosto come cura immediata integrata a sua volta da quelle comuni (cura arsenicale ad alte dosi, arsenobenzolo, arsenico colloidale).

Ed i casi citati mi sembra che in modo palese appoggino l'affermazione; innanzi tutto parecchi di essi all'atto del loro ricovero erano già stati sottoposti a cure arsenicali, cure ripetute nei primi tempi di degenza ospitaliera (osservaz. III, IV, VI, VIII), con risultati tutt'altro che incoraggianti; ma poichè giovamenti reali si ebbero non appena si ricorse all'emoterapia, coi primi tentativi si era perduto un tempo troppo prezioso. Quando poi la via scelta è l'endovenosa, quando si iniettano dosi massive si introducono emazie vitali, capaci di compiere, sia pure per un numero limitato di giorni, la loro funzione: ricordo quanto è avvenuto nel caso di avvelenamento da nitrobenzolo e da clorato potassico e nell'osservazione VII, nei quali ciascuna trasfusione era seguita già dopo poche ore da un miglioramento soggettivo tale da indurre l'a. stesso a insistere che si ripetesse l'intervento, anche quando per il rimanere di tossico in circolo si aveva un peggioramento delle crasi.

Le due prime osservazioni poi ci illuminano sulle funzioni del sangue trasfuso nella neutralizzazione di eventuali tossici circolanti: l'andamento clinico dei pazienti difatti ha nettamente dimostrato che il tempo utile di ogni singola trasfusione era di quel tanto necessario perchè il tossico circolante si

legasse all'emoglobina introdotta. Per analogia si può pensare che nell'a. p. p., in alcune forme almeno, un ugual fenomeno possa compiersi.

Circa la quantità di sangue che ogni volta si deve iniettare occorrerà di stinguere da caso a caso a seconda degli scopi che si devono raggiungere, cioè a seconda che è necessario sopperire in modo rapido all'insufficienza di sangue, neutralizzare tossici circolanti, o semplicemente favorire l'ematopoiesi. Nel primo caso saranno le dosi massive riferendosi, per la loro ripetizione, più che al reperto ematico, allo stato soggettivo ed obbiettivo dell'ammalato.

Conclusioni altrettanto nette non possono darsi per le forme strettamente mediche: personalmente maggiori risultati ho ottenuto dalle iniezioni endovenose.

Si considerino in proposito i reperti delle osservazioni III, IV, VI, VIII, nelle quali vennero intercalate alle iniezioni endovenose le sottocutanee; anche prescindendo dai reperti soggettivi ed oggettivi, il cui rilievo non può sempre essere facile, il comportamento della crasi sanguigna può darci maggiori lumi. Ogni iniezione endovenosa è stata seguita da una evidente maggiore reazione degli organi ematopoietici come ci indica l'aumento dei leucociti sempre più evidente dopo ogni trasfusione endovenosa; correlativamente da un aumento degli elementi polinucleati nei confronti delle forme mononucleari, con una tendenza quindi della formula leucocitaria a farsi normale. Al contrario quando le iniezioni endovenose venivano sostituite da quelle sottocutanee i leucociti non subivano alcun ulteriore aumento, quando pure non mostravano la tendenza di ritornare alla cifra iniziale anche nelle singole percentuali.

Per quanto riguarda i reperti microscopici nella serie rossa alla trasfusione endovenosa risponde sempre una immissione in circolo di elementi immaturi: aumentano gli elementi policromatofili, gli elementi con sostanza granulo-filamentosa o con corpi di Callot; mentre restano immutati o quasi i mielociti, i promielociti, i metamielociti. Non si osservò mai aumento delle emazie nucleate. Tali reperti vennero ancora recentemente confermati da Bulliard, Beraud, Terrieu, Guillot e Dehelly, Ziemmsen, Dreyer, Giraud.

Se ne potrebbe quindi concludere come l'azione della trasfusione si esplichi esaltando la funzione degli organi ematopoietici ma favorendo la maturazione, se bene sempre incompleta, degli elementi della serie rossa.

Non si possono dare indicazioni schematiche sul tempo che deve intercedere fra le singole iniezioni, essendo ciò dipendente dalla capacità di reazione di ogni individuo: quindi a ciò deve servire il reperto ematologico: la tendenza a diminuire della leucocitosi, dei policromatofili, dei punteggiati e di quelli a sostanza granulo-filamentosa. Neppure esse devono essere troppo distanziate avendo l'osservazione quasi quotidiana di alcuni casi dimostrato che talvolta bastano pochi giorni perchè l'effetto utile venga a mancare: evidentemente gli organi ematopoietici sono troppo torpidi per corrispondere un po' a lungo: la singola azione non deve oltrepassare il termine medio dei globuli rossi introdotti che, nell'organismo non in condizioni fisiologiche, quale sia, precisamente non sappiamo.

In ogni caso però giunge un periodo, particolarmente evidente in questi ammalati nei quali la cura venne intrapresa tardivamente, con una crasi ematica particolarmente scaduta, in cui anche insistendo colle iniezioni, non si ottengono ulteriori miglioramenti (Osservaz. III, IV e V).

La quale osservazione ci autorizza a rigettare senz'altro il consiglio di quanti pensano che la cura delle trasfusioni debba essere intrapresa solo quando la percentuale emoglobinica è inferiore al 20 %. Questo stesso rilievo ci permette di affermare con maggiore ragione che il miglioramento in ogni caso ottenuto non corrisponde ad una vera sosta della malattia, ma ad un semplice miglioramento proporzionale alla potenzialità reattiva singola; potenzialità che talvolta si esaurisce in modo definitivo come in un recente caso di mia osservazione nel quale in un primo tempo si ottenne un miglioramento quasi prodigioso, ma ricaduto, il metodo delle trasfusioni, ritentato, non valse a ritardarne l'esito.

Concludendo quindi ci sembra di poter affermare come non sia il caso di deprezzare od esaltare in modo soverchio il sussidio terapeutico; esso è una ottima arma adoperata colle debite cautele a tempo opportuno, mai tardivamente quando la funzionalità emopoietica manca, poichè se esso può eccitare un midollo non rispondente ai mezzi terapeutici abituali, non può ridonargli una vitalità esaurita. Se poi i risultati ottenuti possono sembrare non soverchiamente lusinghieri, esso non è per questo da rigettare nei confronti di una lesione a prognosi fatalmente infausta, quando più nulla si può attendere da ogni altro intervento.

BIBLIOGRAFIA.

1. Journal méd. Français, 1919.
2. Rivista Ospitaliera, 1918; La Medicina Nuova, 1919; Il Policlinico, 1919.
3. La Rivista Ospitaliera, 1919.
4. Il Pensiero Medico, 1919; Il Morgagni, 1918.
5. Il Policlinico, 1918.
6. Journal méd. Français, 1919.
7. Amer. Journal of the med. Sciences, 1919.
8. Münch. med. Wochenschr., 1920.
9. Bull. of the Johns Hopkins Hôpital, 1919.
10. Amer. Journal of the med. Sciences, 1919.
11. Journal of the Amer. Medic. Associat., 1919.
12. Schweizer med. Wochenschr., 1920.
13. Münch. med. Wochenschr., 1920.
14. Zeitschr. f. klin. Medecine, 1920.
15. The Lancet, 1921.
16. Zentralbl. f. d. med. Wissenschaft, 1921.
17. Journal de Méd. et de Chirur., 1918; Journal méd. Français, 1919.
18. Medical Record, 1921; Journal of Amer. med. Associat., 1917.
19. Münch. med. Wochenschr., 1921.
20. Allgemeine Arztl. Verein Köln, 1921.
21. Deusch. med. Wochenschr., 1921.
22. Münch. med. Wochenschr., 1921.
23. Journal of the Amer. Med. Associat., 1917.
24. Archiv. méd. Belges, 1921.

(*)

25. Chicago Gynecological Society, 1921.
26. Archiv. f. klin. Chirurgie, 1921.
27. Terapeutische Halbsmonatschr., 1921.
28. British med. Journal, 1921.
29. The Lancet, 1921.
30. Journal Amer. med. Associat., 1921.
31. Paris médical, 1921.
32. The Lancet, 1920.
33. Wissenschaft f. Artz. Gesellschaft, 1922.
34. La Presse méd., 1919.
35. Bull. de l'Acad. de méd., 1921.
36. Archiv f. exper. Path., 1920; Medizinische Klinik, 1920; Deutsch. Archiv f. klinik Med., 1921; Klin. Wochenschr., 1922.
37. Archiv. f. exper. Path., 1920.
38. Journal of the Amer. med. Associat., 1921.
39. Mittelrhein Chirur. Pag. Heidelberg, 1921.
40. Biochemisch. Zeitschr., 1921.
41. Rivista di Critica Medica, 1915; Minerva Medica, 1922.
42. Giornale del Medico Pratico, 1922.
43. Journal méd. Français, 1922.
44. Journal méd. Français, 1919.
45. The Amer. Journal of the Obstetr. and Gyn., 1920.
46. La Presse médicale, 1922.
47. Amer. of Surgery, 1918.
48. Journal méd. Français, 1919.
49. Bull. de la Soc. de Chirur. de France, 1918.
50. Medizinische Klinik, 1922.
51. Klinische Wochenschr., 1922.
52. Société de méd. de Paris, 1922.
53. Therapeutische Monatschr., 1921.
54. Congresso della Società Italiana di Chirurgia, 1921.
55. Medizinische Klinik, 1922.
56. Münch. med. Wochenschr., 1920.
57. Münch. med. Wochenschr., 1921.
58. Deutsch. Archiv f. klin. Med., 1921.
59. The Amer. Journal of the med. Associat., 1921.
60. La Presse médical, 1921.
61. Deutsch Archiv. f. klin. Med., 1920.
62. Klinische Wochenschr., 1922.
63. Tag. d. Deutsch. Geschelschaff f. Gyn. Innsbrück, 1922.
64. Archiv. f. Kinderheil., 1922.
65. Archiv. f. internal Med., 1922.
66. The Journal of the Amer. med. Associat., 1919.
67. La Riforma medica, 1918. — Il Policlinico, 1921.

III.

Clinica Medica Generale della R. Università di Torino.
Direttore: prof. F. Micheli

Note di tecnica sulla determinazione della funzionalità renale

Dott. G. Diena.

Lo studio della funzione renale è attualmente basato sulla proprietà che hanno i reni di regolare la quantità di acqua dell'organismo, e di eliminare le sostanze che non possono essere utilizzate, o che, per la loro troppo alta concentrazione, possono essere dannose all'organismo stesso.

L'esame della funzione renale può essere fatto direttamente, esaminando le sostanze endogene ed eterogenee eliminate coll'urina: od indirettamente ricercando nel sangue le sostanze che dovrebbero essere state escrete dai reni. La scuola francese, capeggiata da Ambard, usufruendo dell'uno e dell'altro metodo con la costante che da lui prende il nome, mette in rapporto la quantità di alcune sostanze esistenti nel sangue, colla quantità di esse rinvenute nell'urina e colla quantità di urina escreta: e dal variare di tale costante che Ambard ed i suoi collaboratori trovarono quasi fissa nell'individuo normale, essa valuta l'alterata funzione dell'organo.

Numerose sono le sostanze eterogenee di cui si è studiato l'eliminazione attraverso i reni, rivolgendo l'attenzione al tempo decorso dall'introduzione della sostanza alla sua prima comparsa nell'urina ed alla sua completa eliminazione. Si è provato con sostanze facilmente diffusibili come il lattosio, il joduro potassico; con sostanze che si possono con facilità riconoscere nell'urina (bleu di metilene, fenolsulftaleina, uranina, ferrocianuro potassico): e si è comparato l'eliminazione di queste sostanze in individui con reni integri ed in individui con reni ammalati.

Ma se realmente si è notato una differenza fra gli uni e gli altri, dalla maggior parte degli autori fu osservato però che non vi è sempre parallelismo fra l'alterata eliminazione di queste sostanze e il disturbo della funzione renale, valutata con altri metodi. Questi mezzi hanno però conservato il loro grande valore diagnostico, quando sullo stesso individuo si deve studiare la funzione distinta dei due reni (se si sospetta che l'uno di essi sia ammalato), esaminando contemporaneamente l'urina estratta col cateterismo degli ureteri. Ma fuori che da questo caso speciale, la ricerca dell'eliminazione delle sostanze eterogenee coll'urina, venne ormai dalla grande maggioranza degli autori sostituita da ricerche più sicure.

E fra queste va ricordato per primo l'esame della concentrazione delle sostanze sciolte nell'urina i cui dati ci sono forniti dall'esame del peso specifico. Nell'individuo sano il rene elimina un'urina più o meno concentrata, a secondo delle necessità dell'organismo: se in esso vi è un eccesso di acqua, l'urina cresce in quantità, ed il suo peso specifico si avvicina di molto a quello dell'acqua. L'inverso avviene quando l'organismo è depauperato dell'acqua a lui necessaria, o quando per eccessiva introduzione di sali o per eccessiva produzione di scorie del ricambio, essi sieno in troppo forte concentrazione: l'urina in questi casi è molto concentrata, e può raggiungere un peso specifico molto alto (fino a 1040).

Il rene che funziona normalmente ha questa variabilità di funzione: variabilità che esso perde, quando è alterata la sua funzione. Su questa osservazione fu basata la prova della concentrazione e della diluizione dell'urina, introdotta nella clinica per la prima volta da Koranyi.

Coll'introduzione a digiuno di grande quantità di liquido l'individuo sano elimina quasi tutto il liquido bevuto nelle prime tre o quattro ore, con un'urina il cui peso specifico si avvicina a quello dell'acqua; ma già nella prima ora è eliminata la maggior quantità di urina: alcune volte, per l'effetto diuretico del liquido introdotto, si elimina nelle prime quattro ore più liquido di quello introdotto. Se lo stesso individuo è tenuto ad una dieta asciutta, ricca di sostanze azotate e di sali minerali, l'urina eliminata è scarsa, carica di sali ed ha un peso specifico che supera sempre i 1025.

Diversamente si comporta la prova, se, prescindendo da altre alterazioni dell'organismo, il rene è leso. La quantità di urina emessa nelle prime quattro ore può essere molto inferiore alla quantità dell'acqua introdotta, ed il suo peso specifico non discende al disotto di un determinato limite, che nei casi gravi si aggira vicino al 1009. Può essere alterato unicamente il potere di concentrazione quando malgrado una dieta asciutta il peso specifico dell'urina non supera i 1020 (nei casi gravi il p. s. oscilla fra i 1010-1012). Più frequentemente però sono alterati contemporaneamente sia il potere di diluizione che quello di concentrazione: il peso specifico non raggiunge più i limiti estremi accennati sopra (1001-1025), e varia di poco fra porzione e porzione di urina (ipostenuria); e, se la funzione è ancora più lesa, (come si verifica quasi sempre, nelle gravi sclerosi renali) malgrado il sovracarico di acqua o di sali nell'organismo, l'urina eliminata ha un peso specifico costante, e, nella sua concentrazione molecolare, si avvicina a quella del sangue.

La prova di Koranyi è la più pratica per indicarci lo stato di funzionamento dei reni, poichè essa può essere eseguita anche da chi non possa fruire di un laboratorio, necessario invece per le ricerche di cui parleremo in seguito. Essa ci indica una insufficienza dei reni, anche quando la ricerca della ritenzione azotata, come dirò oltre, non dia ancora valori superiori alla normale: poichè il mancato potere di concentrazione dei reni, per mezzo del quale un sovracarico di sostanze sciolte può essere eliminato con una relativa piccola quantità

di urina, può essere compensato in un primo tempo dall'aumentata secrezione urinaria, colla quale l'organismo può essere completamente liberato dalle sostanze a lui nocive, con una secrezione di urina molto diluita (poliuria compensatrice nella sclerosi renale).

La prova della concentrazione e della diluizione dell'urina può essere influenzata da cause extrarenali, alle quali è necessario por mente, per poter dare ai risultati che si ottengono il loro giusto valore. Quando per eccessiva secrezione di sudore, o per altra causa (diarrea, vomito ecc.) l'organismo è depauperato in parte dell'acqua a lui necessaria, esso risponde negativamente alla prova di diluizione in quanto che il liquido introdotto è in massima parte assorbito e trattenuto dai tessuti avidi di acqua. E malamente risponde l'organismo, anche quando, sia durante un processo morboso dei reni, sia per insufficienza cardiaca, si vanno formando degli edemi: l'acqua introdotta va in parte o completamente ad aumentare il liquido degli edemi. Devesi ricordare, a tale proposito, che il primo stadio di formazione di edemi può essere diagnosticato solo col controllo giornaliero del peso del corpo: l'organismo umano può ritenere fino a 6 litri di acqua, prima che tale ritenzione possa essere sospettata per l'insorgere di edemi della cute. Nel periodo di riassorbimento degli edemi, sia la prova di diluizione che quella di concentrazione possono dare risultati erronei; ma in particolar modo è alterata la prova della concentrazione, poichè il sangue, durante la dieta asciutta, richiama acqua dai tessuti edematosi (falsa ipostenuria).

Devesi ricordare ancora come molte volte nella nefrite acuta con edemi, la quantità ed il peso specifico dell'urina sieno costanti, sia che l'ammalato introduca molta acqua, sia che esso tenga una dieta asciutta: nel primo caso l'acqua che egli beve si riserva negli edemi, nel secondo egli elimina l'acqua trasfusa nei propri tessuti.

La prova è incerta inoltre negli individui i quali presentano grandi versamenti nelle cavità maggiori del corpo, per le stesse ragioni per le quali è incerta nell'individuo edematoso.

In generale la prova di diluizione e concentrazione deve essere valutata insieme ai dati che ci sono forniti dalle altre prove sulla funzionalità renale, ed in correlazione stretta col quadro clinico che presenta l'ammalato.

Da alcuni autori fu proposto di provare come i reni possono eliminare il cloruro sodico e l'urea introdotti nell'organismo in grande quantità. Dopo qualche giorno di dieta costante, quando l'a. elimina giornalmente quantità quasi costante di cloruro sodico e di urea, gli si somministrano da gr. 15 a 20 di Na Cl sciolti in 400 cmc. circa di acqua o gr. 30 di urea, e si studia l'eliminazione di tali sostanze nel giorno della somministrazione e nei giorni successivi, tenendo l'a. sempre a dieta costante.

Oltre che per l'incertezza dei dati, che ci possono essere forniti da tale prova, essa fu abbandonata da molti autori anche perchè non priva di pericoli:

si sovraccaricherebbero in certi casi i reni ad un lavoro che potrebbe aggravare il loro stato morboso. Ma pur non eseguendo tale prova, è utile di determinare il cloro e l'urea dell'urina, per poter conoscere come essi sieno eliminati: poichè inoltre conviene confrontare la quantità di essi nell'urina con quella esistente nel sangue, è necessario di esaminare l'urina eliminata in un dato periodo di tempo prossimo a quello in cui si fa la presa del sangue. Le ricerche, nella nostra clinica, sono eseguite nell'urina escreta nel periodo di due ore, il mattino, quando l'a. è ancora a digiuno: appena trascorso tale tempo, si fa la presa del sangue, per le ricerche di cui parleremo in seguito.

***

Nel sangue noi ricerchiamo le sostanze che sono abnormalmente ritenute quando i reni, per l'alterata loro funzione, non riescono ad eliminarle. L'attenzione del maggior numero dei ricercatori, fu attratta da quelle sostanze che derivano dal metabolismo dei composti azotati, e che non sono più utilizzati dall'organismo. La scuola francese, per merito del Widal, dà somma importanza alla ritenzione dell'urea; e, della quantità più o meno elevata dell'urea nel sangue, essa si serve quale indice per l'apprezzamento dell'alterazione renale e per la prognosi del paziente. «Quando il tasso della ritenzione ureica, dice Widal, oscilla fra i gr. 0.5 e 1 ‰ la prognosi non è subito infausta: da un grammo a due grammi la prognosi diviene più oscura: se si ha ritenzione da due a tre grammi di urea, la prognosi nefasta si verificherà in generale nello spazio di qualche mese o di qualche settimana: delle cifre superiori a 3 grammi si osservano solo nell'ultimo periodo della malattia, e la loro constatazione precede di poco la morte.

La scuola tedesca, per opera sopratutto di Strauss e di Volhard, dà somma importanza a tutto il complesso delle sostanze azotate esistenti nel sangue, e che non hanno più la proprietà di coagularsi col calore. Questo complesso di sostanze, alle quali si diede il nome improprio di azoto residuo (Reststikstoff) comprende, oltre che l'urea, anche gli amino-acidi, la purina, l'acido urico, la creatina, la creatinina ed altri prodotti ancora.

Strauss reputa che il siero dell'individuo sano contenga da mmgr. 20 a 40 di azoto non coagulabile per cento: e divide la ritenzione azotata in tre gradi: il primo, che si può riscontrare nell'insufficienza cardiaca, nella nefrite acuta, nelle forme leggere di nefrite cronica, nei processi febbrili, nelle gravi anemie, nelle malattie epatiche, va fino ad un contenuto di 80 mmgr. di azoto; il secondo, che dimostrerebbe già una sicura debolezza del potere di lavoro dei reni, va fino ad una ritenzione di 120 mmgr.; il terzo grado rappresenterebbe una grave insufficienza dei reni, e si avrebbe quando la quantità di azoto non coagulabile esistente nel sangue superasse i mmgr. 120 per cento. (1).

---

(1) Per confrontare fra loro le cifre che riflettono la quantità di Urea e di Azoto incoagulabile esistenti nel sangue, si deve calcolare l'Urea a secondo dell'Azoto in essa contenuto, moltiplicando la cifra indicante l'Urea per 0.466.

L'attuale tendenza è di dare valore non solo a tutto l'azoto non proteico, ma anche alle sue aliquote costituite dall'urea ed alle differenze fra i due valori.

È necessario però di dissipare un equivoco che può sorgere dalla impropria nomenclatura adoperata dalla scuola francese e dalla scuola tedesca. Mentre che Strauss, Volhard, e gli altri autori tedeschi indicano, come sopra si disse, come azoto residuo (Reststickstoff) tutto l'azoto contenuto nelle sostanze non proteiche del sangue, la scuola francese indica come « Azote résiduel » l'azoto totale delle sostanze non coagulabili, meno l'azoto ureico. Lasciando il termine di « Azoto residuo », noi indicheremo come Azoto incoagulabile (NI) tutto l'azoto non proteico; Azoto Ureico (NU) l'azoto dell'urea, e chiameremo inoltre azoto differenziale (ND) l'azoto indicato dalla differenza fra i valori dell'azoto incoagulabile e dell'azoto ureico.

La quantità di azoto ureico o di azoto incoagulabile, esistente nel sangue, è per noi un indice molto prezioso per valutare l'insufficienza dell'apparato uropoietico: ma da tale quantità noi non possiamo dedurre quanto azoto incoagulabile sia trattenuto dall'organismo. Le esperienze sul ricambio azotato in soggetti normali, e specialmente quelle che riflettono il ricambio dell'urea sono in proposito molto dimostrative: colla ritenzione di sostanze azotate aumenta l'azoto incoagulabile dei tessuti in genere, senza che necessariamente aumenti quello contenuto nel sangue: solo quando la ritenzione raggiunge alti valori, si verifica un aumento dell'azoto incoagulabile anche nel sangue.

L'azoto incoagulabile del sangue è un buon indice della ritenzione totale, ma non è una misura assoluta di essa.

Quale completamento dello studio delle alterazioni chimiche del sangue nelle malattie renali, presso la nostra clinica si determina di solito oltre che l'urea e l'azoto incoagulabile, anche il cloro.

La quantità percentuale di cloruro nel sangue, nell'individuo normale varia fra valori vicinissimi fra loro (da gr. 0.56 a 0.615 % secondo Monakow), e gli squilibrii che si possono avere momentaneamente per eccessiva introduzione di cloro, sono in poco tempo compensati per l'assorbimento del cloro da parte dei tessuti, per la proprietà che hanno i tessuti di cedere acqua al sangue, e per l'eliminazione del cloro attraverso i reni.

Nelle nefropatie, la quantità di cloruri contenuta nel sangue, subisce delle modificazioni, le quali sono in rapporto a momenti patogenetici diversi. E le variazioni del contenuto di cloro nel sangue, possono essere, o non, accompagnate da variazioni nel contenuto di acqua.

È comprensibile, perciò, come la ricerca dell'aumento quantitativo del cloro nel sangue, non possa andare disgiunta dalla determinazione dello stato idremico. Clinicamente tale determinazione ci è data dall'esame col refrattometro. Con esso noi abbiamo solo un indice del contenuto dell'acqua nel sangue, e non un valore assoluto: bisogna notare inoltre che tale indice è molto mal sicuro se nel siero sono ritenute forti quantità di azoto incoagulabile.

***

Le ricerche che devono essere eseguite sull'urina, non comportano delle dif ficoltà speciali perchè vi è quasi sempre a nostra disposizione una sovrabbondante quantità di urina, sulla quale noi coi metodi usuali, possiamo titolare le sostanze delle quali dobbiamo conoscere la quantità eliminata. Ma se quasi sempre possiamo disporre di quantità sufficiente di urina, abitualmente invece possiamo avere a nostra disposizione delle scarse quantità di sangue, sulle quali dobbiamo eseguire molteplici determinazioni.

Nel sangue (o nel siero) noi contemporaneamente dobbiamo ricercare: l'azoto incoagulabile, l'azoto ureico, il cloro, l'indice di refrazione, e nei casi di ipertensione, il glucosio. Fra tutti i varii metodi proposti per le diverse determinazioni, noi dobbiamo scegliere quelli che possono essere eseguiti su piccole quantità di materiale, e che nello stesso tempo diano dei risultati attendibili.

Bang si era appunto prefisso questo scopo, e studiò con buon esito diversi metodi coi quali è possibile di determinare l'ammoniaca, l'azoto incoagulabile, l'azoto ureico, il glucosio, il cloruro sodico in minime quantità di sangue, che egli propose di raccogliere pungendo il dito, od il lobulo dell'orecchio, come per un comune esame del sangue, e facendo assorbire il sangue (una goccia o due al massimo) da striscie di carta da filtro, preparata e conservata in modo che in essa non vi fossero traccie delle sostanze che si voleva ricercare. Egli propose di determinare la quantità di sangue assorbita, pesando la striscia di carta prima e dopo, per mezzo di una bilancia a torsione.

I geniali metodi elaborati da Bang, sono di grande aiuto per le ricerche che dobbiamo intraprendere, e sono stati adottati da molti autori. Ma le troppo piccole quantità di sangue sulle quali si fa la determinazione possono nuocere alla esattezza delle determinazioni stesse, per gli errori inevitabili ad ogni metodo malgrado la loro precisione.

Nella clinica di Strauss, Hann studiò altri metodi meno delicati di quelli di Bang, per la ricerca dell'azoto incoagulabile e dell'azoto ureico; alcuni dei quali metodi, pur conservando la sensibilità di quelli descritti da Bang sono preferibili, poichè le ricerche sono fatte su maggior quantità di sangue. Nè bisogna dimenticare i nuovi metodi proposti da Pavy, Folin e Wu, e da Benedict, i quali si preoccuparono anch'essi di poter far le ricerche su piccole quantità di sangue.

Io descriverò partitamente e minutamente (poichè questo è lo scopo del mio lavoro) i metodi che adoperiamo nella nostra clinica, metodi che furono da me più o meno elaborati per eliminare qualche possibile causa di errore. Senpre ho sostituito la misurazione del siero o del sangue con pipette tarate, alla misurazione col sistema ponderale.

I risultati ottenuti dalle numerose esperienze di controllo, e dalle determinazioni fatte ad uso clinico, mi confermarono sulla bontà dei metodi adoperati: credo opportuno di pubblicarli, colla speranza che altri ricercatori adottino i

metodi come sono da noi adoperati, di modo che sia possibile confrontare, senza riserve, i risultati da loro ottenuti, coi nostri.

Farò precedere la descrizione del metodo della diluizione e concentrazione delle urine, come si applica nella nostra clinica, e la descrizione del metodo per la determinazione dell'urea nell'urina, basato sull'azione dell'urease.

Per la determinazione del cloro nell'urina, adoperiamo il metodo di Volhard: per la determinazione dello zucchero, quello di Bertrand.

Prova del potere di concentrazione e di diluizione. — Alla sera precedente, si somministrano all'a. come pasto serale, n. 2 ova al guscio, gr. 100 di pane, ccm. 200 di acqua e gr. 2 di sale di cucina. Il mattino alle ore 7 l'a. beve, du-

B. Luigi anni 14			C. Domenico anni 45			V. Mario anni 31		
Ora	Urina		Ora	Urina		Ora	Urina	
	Quantità cm³.	Peso specifico		Quantità cm³.	Peso specifico		Quantità cm³.	Peso specifico
7		1021	7		1021	7		1012
8	430	1002	8	255	1009	8	93	1011
9	350	1002	9	235	1006	9	111	1011
10	250	1006	10	165	1006	10	102	1011
11	40	1020	11	100	1011	11	90	1011
	1070			**755**			**396**	
13	80	1024	13	50	1020	13	108	1012
15	40	1026	15	24	1030	15	162	1011
17	40	1026	17	28	1030	17	204	1011
19	50	1028	19	45	1032	19	168	1011
24			24			24	342	1013
7			7			7	428	1013

rante lo spazio di 20 minuti, circa un litro di acqua o di infuso leggero di the. Alle 11 gli si danno, come pasto, n. 2 ova, gr. 50 di carne lessa, gr. 50 di patate lesse, gr. 75 di pane, gr. due di sale, ed un arancio od una mela per diminuire la sensazione di sete. Alle ore 15 l'a. deve ancora mangiare due ova, 50 gr. di pane, e gr. uno di sale di cucina.

Da quando s'inizia l'esperienza, e cioè dalla sera precedente, non è più concesso all'a. di bere oltre la quantità di acqua che gli si somministra il mattino. Si raccolgono e si esaminano le urine di ora in ora, dalle ore 7 fino alle 11, di due ore in due ore dalle undici in poi. Di ogni campione di urina si misura la quantità ed il peso specifico: del campione di urina più concentrata si determina il cloro e l'urea.

Se il peso specifico degli ultimi campioni di urina non supera i 1020, è consigliabile di protrarre la prova fino al mattino susseguente, somministrando all'a. un pasto asciutto simile a quello delle ore 11, e raccogliendo l'urina per gli esami due volte durante la notte.

Durante tutta la prova, l'a. deve stare in letto, in completo riposo.

Riporto direttamente dalle storie cliniche, tre prove eseguite: nella prima si hanno risultati normali: nella seconda, si dimostrò alterato il potere di diluizione; nella terza si dimostrò profondamente alterato sia il potere di concentrazione che di diluizione (caso di isostenuria).

Determinazione dell'ammoniaca. — Per la determinazione dell'ammoniaca ho prescelto il metodo di Liebig che ho modificato in qualche particolare.

Occorrono n. 3 bottiglie di lavaggio, ed una pompa di aspirazione. Nella prima bottiglia innestata alla pompa, si versano 10 ccm. di H_2SO_4 deci-normale, nella seconda 10 ccm. di urina e 20 ccm. di alcool e la si innesta alla prima bottiglia. Si apre moderatamente la pompa di aspirazione ed introducendo il liquido per il tubo d'ingresso dell'aria si aggiungono alla diluizione alcoolica del liquido da esaminare 25 ccm. di soluzione satura di carbonato potassico. Si innesta poi rapidamente la seconda bottiglia alla terza, nella quale si sarà versato 30 ccm. circa di acido solforico al 20 %, e si apre la pompa fino ad avere una buona aspirazione. L'acqua gorgolia prima attraverso la bottiglia contenente l'acido solforico al 20 % e si libera dell'ammoniaca che in essa vi può essere; attraversa poi il liquido in esame, e si carica dell'ammoniaca messa in libertà dall'urina dopo l'aggiunta del carbonato potassico, e per ultimo gorgogliando attraverso la soluzione deci-normale di acido, è di nuovo liberato dall'ammoniaca, la quale sarà fissata dall'acido.

Dopo 20 minuti circa, tutto l'alcool è passato dalla seconda alla terza bottiglia, trasportando con sè l'ammoniaca messasi in libertà nel liquido da esaminarsi. Si titola in seguito con soluzione decinormale di NaOH l'acidità della soluzione titolata di H_2SO_4. La differenza fra i centimetri cubi di acido solforico decinormale (10 cmc.) e quelli di idrato sodico adoperati ci indicherà la quantità di acido legata dall'ammoniaca. Seguendo il metodo, come fu descritto, si evita la formazione di schiuma, che sarebbe abbondantissima se l'urina contenesse dell'albumina; e si evitano dispersioni di ammoniaca, non essendo costretti ad aprire la seconda bottiglia di lavaggio per introdurre i sali alcalini allo stato secco. L'aggiunta dell'alcool serve inoltre per facilitare il passaggio dell'ammoniaca da una bottiglia all'altra.

Determinazione dell'urea nell'urina. — Per la determinazione dell'Urea, siamo ricorsi al metodo basato sulla scissione dell'urea in ammoniaca per mezzo dell'urease.

Preparazione del fermento (secondo Hann):

Si mettono in infusione gr. 50 di farina di Soja in 500 ccm. di acqua per

un'ora alla temperatura ambiente, agitando frequentemente. Si aggiungono 50 ccm. di acido cloridrico decinormale, si immerge il recipiente in bagno maria per qualche minuto a 35 gradi. Si filtra attraverso carta, ed al liquido filtrato si aggiunge alcool a 95° fino ad ottenere un abbondante precipitato. Si raccoglie il precipitato filtrando attraverso carta, e lo si lava replicatamente prima con alcool e poi con etere. Evaporato l'etere, si polverizza col mortaio il precipitato, che si conserverà in bottiglia chiusa a tappo smerigliato al riparo dalla luce (1).

Metodo: In una bottiglia di lavaggio a tappo smerigliato, come quelle che si adoperano per la determinazione dell'ammoniaca, si versano 2 ccm. esattamente misurati di urina e ccm. 8 di acqua; si aggiunge il fermento in quantità di una punta di temperino, e si agita e si versano poi da 3 a 4 goccie di toluolo. Si chiude accuratamente la bottiglia, e si tappano i tubi d'ingresso e di fuoruscita dell'aria. Dopo 12 ore a temperatura dell'ambiente, si titola l'ammoniaca formatasi per la scissione dell'urea, seguendo il metodo descritto sopra. Bisogna por mente di aggiungere l'alcool e la soluzione satura di carbonato potassico, attraverso il tubo di ingresso dell'aria, dopo che l'altro tubo è già innestato colla prima bottiglia contenente la soluzione titolata di acido solforico, facendo agire lentamente la pompa di aspirazione. Per 2 ccm. di urina sono necessari 15 ccm. di soluzione decinormale di acido solforico. Detraendo da 15 il numero dei centimetri cubi di soluzione decinormale di idrato sodico che saranno necessari poi per neutralizzare la soluzione acida, si avrà la cifra indicante i centimetri cubi di soluzione decinormale di acido solforico fissati dall'ammoniaca. Da tale numero bisognerà detrarre quello corrispondente all'ammoniaca preesistente nell'urina: moltiplicando la differenza per 1,4 si avranno in milligrammi l'azoto ureico, moltiplicando invece per 3, l'urea contenuta nei 2 ccm. di urina.

Determinazione del cloruro sodico nel siero. — Bang aveva descritto nel suo piccolo trattato dei « Mikromethoden » un metodo per la determinazione dei cloruri, basandosi sul fatto che il comune indicatore al cromato potassico era sensibile ad una soluzione centinormale di nitrato d'argento, se la determinazione era fatta in ambiente alcoolico. Egli determinava il cloro su una minima quantità di sangue (gr. 0.20), che pesava colla bilancia a torsione, dopo averla fatta assorbire da una striscia di carta da filtro convenientemente pre-

---

(1) Poichè dai risultati di un lavoro comparso ultimamente, era sorto il dubbio che l'urease scomponesse gli amino-acidi (l'esperienza era stata fatta su glicocolla del commercio) ho voluto controllare l'esperienza adoperando glicocolla purissima di Merck, con risultato assolutamente negativo. Ed uguale risultato io ebbi sia col Peptone Witte, sia coi prodotti di scissione dell'ovo-albumina sotto l'azione della pepsina in ambiente acido (Pepsina Armours).

parata. Salhi consigliò il metodo, sostituendo la pesata colla misurazione per mezzo di una pipetta suddivisa in ventesimi di centimetro cubo.

Io volli provare se si poteva modificare il metodo per poterlo adoperare su maggior quantità di sangue o di siero: e data la poca solubilità del cloruro sodico nell'alcool, sulla quale il Bang fa speciale rilievo, ho controllato il metodo dapprima con una soluzione di cloruro sodico, la cui concentrazione era doppia di quella che si trova normalmente nel sangue. Adoperando maggior quantità di liquido, mi sono prefisso di ottenere una maggior sensibilità nella determinazione.

I risultati ottenuti mi autorizzano a descrivere il metodo, come è eseguito attualmente nella nostra clinica.

Si riempie un matraccio tarato da 25 ccm. fino a metà circa con alcool a 95°: vi si versano 2 ccm. di sangue o di siero, facendolo gocciolare: si riempie il matraccio di alcool a 95° fino al segno: si tappa e si agita.

Dopo 12 ore circa di riposo, si filtra rapidamente la soluzione attraverso carta da filtro esente da cloruri. Si prelevano, del liquido filtrato, 10 ccm., si versano in una piccola bevuta, vi si aggiungono da 2 a 3 goccie di soluzione concentrata di cromato potassico, e, da una burretta graduata al ventesimo, si lascia defluire goccia a goccia una soluzione centinormale di nitrato d'argento, fino alla scomparsa di un colore stabile, rossastro, dato dal cromato di argento. Il numero dei centimetri cubi adoperati della soluzione centinormale di nitrato, moltiplicati dal fattore 0.585, ci indicano in milligrammi il cloruro sodico esistente nei 4/5 di centimetro cubo di liquido su cui si è fatta la titolazione.

Per l'esattezza del metodo, bisogna che la titolazione sia fatta a luce diurna, od a luce artificiale intensa e bianca. La burretta che si adopera per il nitrato di argento deve essere della massima nettezza: la chiave di vetro non deve essere ingrassata.

Determinazione dell'azoto incoagulabile NI (Reststickstoff nella letteratura tedesca: azoto residuo Azoto ureico nella letteratura francese). (Metodo di Hahn modificato in parte).

Sono necessari i seguenti reagenti purissimi, esenti da azoto:

Soluzione di acetato di uranile all'1,5 %;

Acido solforico purissimo concentrato;

Solfato di rame in cristalli;

Solfato di potassio in cristalli;

Soluzione di idrato sodico al 33 % filtrata attraverso amianto fino a perfetta limpidezza;

Soluzione centinormale di acido solforico e di idrato sodico;

Soluzione alcoolica di rosso di metile al 0.2 %.

In un matraccio tarato da 50 ccm. riempito fino a metà di acqua distillata, si versano 2 ccm. di siero esattamente misurati, lasciandolo cadere goccia a goccia. Si aggiungono 4 ccm. della soluzione di acetato di uranile, si agita e si riempie il matraccio con acqua distillata fino al segno.

Si filtra attraverso carta, e del filtrato, che deve essere completamente limpido, e che non deve più dare alcuna delle reazioni dell'albumina, si misurano con una pipetta 20 ccm. che si versano in un matraccio di Kieldahl da 300 ccm. circa, a tappo smerigliato, proseguendo da ora in poi con una duplice determinazione. Ai 20 ccm. si aggiungono un cmc. di acido solforico, un piccolo cristallo di solfato di rame ed un altro di solfato di potassio; si ossida a fiamma diretta, come per il comune Kieldahl, fino ad una colorazione verde smeraldo, od anche alla scolorazione completa.

Non occorre per la distillazione di un apparecchio speciale. È sufficiente un tubo di vetro neutro, piegato ad U, a branche disuguali, delle quali la più corta sarà saldata al tappo smerigliato del matraccio, e l'altra, la cui estremità sarà poggiata a bolla, perforata da minuti fori, dovrà pescare nella bevuta che conterrà la soluzione titolata di acido solforico.

In questa bevuta si versano 10 ccm. di acido solforico centinormale, lasciando defluire il liquido da una buretta esattamente tarata, e suddivisa a ventesimo di centimetro cubo. Vi si aggiunge l'indicatore (2 goccie di soluzione alcoolica di rosso di metile) e si pone la bevuta in modo che il capo del tubo di vetro foggiato a bolla, peschi completamente nel liquido.

Nel matraccio di Kieldahl si aggiungono 10 ccm. di acqua distillata e 20 ccm. di alcool, curando di lavare, col liquido, le pareti del vaso: si aggiungono inoltre 5 ccm. di soluzione di idrato sodico, facendo scorrere la soluzione lungo le pareti del matraccio: si chiude tutto il sistema (matraccio, tubo di vetro, bevuta), cercando di agitare il meno possibile. Si accende la fiamma senza agitare prima.

Per prima cosa distillerà l'alcool, il quale trasporterà via tutta l'ammoniaca formatasi. Distillato l'alcool, si metterà in ebollizione l'acqua, ed il passaggio sarà nettamente rilevabile dalla diversità di rumore che si noterà. Un minuto dopo che l'acqua si sarà messa in ebollizione, ed in generale alle prime scosse che si noteranno, si può considerare ultimata la distillazione.

Basterà allora titolare l'eccesso di acido solforico nella bevuta, ricordandosi che l'indicatore adoperato, se la soluzione sarà preparata di recente, è sensibile ad una goccia di soluzione centinormale.

Il numero dei centimetri cubi di soluzione centinormale di acido solforico, che saranno stati legati dalla ammoniaca distillata, moltiplicato per 0.14 indicherà in milligrammi la quantità di N I contenuti nel liquido esaminato (4/5 di centimetro cubo per siero).

Una minima causa di errore, può essere data dalla formazione del preci-

pitato di albumina: errore quasi insignificante data la diluizione alla quale si porta il siero.

DETERMINAZIONE DELL'UREA NEL SIERO. (Metodo di Folin e Wu modificato). — Per la titolazione dell'urea nel siero di sangue, sono necessarie delle bottiglie di lavaggio costruite con vetro neutro, e chiuse con tappo a smeriglio: di vetro neutro devono anche essere i tubi d'ingresso e di fuoruscita dell'aria. Il capo interno del tubo d'ingresso dell'aria deve essere foggiato a bolla, e perforato con fori minutissimi. In un matraccio tarato da 25 ccm. si versano 2 ccm. di siero, 2 goccie di soluzione alcoolica di rosso di metile (rosso di metile gr. 0.2, alcool ccm. 100), e lo si riempie fino a metà con acqua distillata. Si immerge il matraccio in bagno-maria in ebollizione, e dopo qualche minuto si neutralizza esattamente il liquido con una soluzione centinormale di acido, per coagulare completamente l'albumina contenuta nella diluizione del siero. Dopo che il liquido avrà raggiunto di nuovo la temperatura dell'ambiente, si riempie il matraccio fino al segno con H_2O distillata, e si filtra.

Dal liquido filtrato se ne prelevano 20 ccm., corrispondenti a ccm. 1.6 di siero, si versano in una bottiglia di lavaggio, vi si aggiunge un ccm. di soluzione di fosfati ($Na_2 HPO_4$ gr. 2.2, $KH_2 PO_4$ gr. 1.7, acqua fino a 100 ccm.: la soluzione deve essere conservata in vetro neutro), ed una piccola dose di fermento secco, quanto ne può contenere la punta di un temperino: si tappa la bottiglia, chiudendo accuratamente il tubo d'ingresso e di fuoruscita dell'aria, e la si lascia a temperatura ambiente.

Dopo 6 ore circa la scissione dell'urea si può considerare completa.

Titolazione: Non è possibile di titolare direttamente nel liquido l'ammoniaca formatasi: è necessario di estrarla, fissandolo poi in una soluzione centinormale di $H_2 SO_4$.

Occorrono allo scopo altre due bottiglie di lavaggio, delle quali l'una (di vetro neutro) per la soluzione titolata di acido, l'altra per una diluizione al 10 % di $H_2 SO_4$, che serve per fissare, come già si disse per l'urina, l'ammoniaca dell'aria.

Si innesta la bottiglia, contenente la soluzione titolata, da una parte ad una pompa di aspirazione, dall'altra al tubo di fuoruscita dell'aria della bottiglia contenente il liquido in esame. Si fa agire moderatamente la pompa, e dal tubo d'ingresso dell'aria si aggiunge al liquido in esame 10 ccm. di soluzione satura di $K_2 CO_3$, e 20 ccm. circa di alcool etilico a 95°, che ad un preventivo esame risulti esente da ammoniaca: si innesta subito il tubo alla bottiglia contenente la diluizione di H_2SO_4, e si fa agire la pompa energicamente.

Per facilitare l'evaporazione dell'alcool, il quale trasporta con sè l'ammoniaca messasi in libertà nel liquido, l'estrazione deve essere fatta a temperatura di 54° circa, e per questo scopo si deve immergere la bottiglia in un bagnomaria a temperatura costante. Per vincere eventualmente il dislivello fra la

bottiglia di mezzo e le laterali, è necessario di adoperare del tubo di vetro neutro, convenientemente foggiato: i capi dei tubi fra la seconda e la terza bottiglia devono combaciarsi perfettamente.

L'alcool distillando, trasporterà con sè tutta l'ammoniaca, la quale sarà fissata dalla soluzione centinormale di H_2SO_4: la fine della distillazione è segnalata dall'abbondante schiuma che si forma nel liquido.

Si titola poscia la soluzione acida con una soluzione $^n/_{00}$ di NaOH: la differenza fra i centimetri cubi di soluzione $^n/_{00}$ di H_2SO_4 introdotti, e quelli di NaOH adoperati ci indicherà i centimetri cubi di soluzione $^n/_{00}$ acida legati dall'ammoniaca. Moltiplicando tale numero per 0.3 si avranno i milligrammi dell'urea, moltiplicando per 0.14 i milligrammi di azoto ureico contenuti nei ccm. 1.6 di siero adoperati.

Come indicatore serve molto bene la soluzione alcoolica di rosso di metile, di cui si è già fatto parola.

Marzo, 1922.

Erratum. — La nota apposta al titolo del lavoro «Sindromi lontane della encefalite letargica» del prof. A. Borgherini (fasc. 4), deve dire: terminato il 31 dicembre 1921. La pubblicazione del lavoro dovette essere rimandata per esigenze redazionali.

Diritti di proprietà riservata. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel* POLICLINICO *o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

Roma, 1923 - Tip. Cartiere Centrali. L. Pozzi, ed. *resp.*

Anno XXX . Roma, 1° Giugno 1923 Vol. XXX-M (fasc. 6)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
DIRETTA DAL
Prof. VITTORIO ASCOLI
Direttore della R. Clinica Medica di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o *le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. V. ASCOLI

Sulla riproduzione sperimentale della Malaria per mezzo dei gameti.

Prof. TOMMASO PONTANO
primario negli Ospedali di Roma, docente di patologia e clinica medica.

Recidiva malarica e riproduzione dei gameti. — Ancora oggi il problema della recidiva è nel campo della malaria il più interessante dal punto di vista pratico, il più complesso dal punto di vista biologico. Nella lotta quotidiana che individui, associazioni, nazioni combattono contro la secolare epidemia, l'anello resistente della catena, che lega uno all'altro gli anni epidemici, è rappresentato dalla recidiva malarica; nella cura e nella profilassi i mezzi razionali tentati si sono infranti contro l'esasperante insistenza della recidiva malarica.

La cura della malattia quindi, la prevenzione delle epidemie annuali potrà essere razionalmente diretta, se sarà risoluto il problema del meccanismo patogenetico della recidiva.

Il campo è ricco di teorie; ogni teoria manca di una dimostrazione, che per sicurezza di basi, possa essere da tutti accettata; ancora mancano i fatti numerosi e concordi per arginare il dilagare delle discussioni.

Che la recidiva potesse essere effetto della riproduzione dei gameti in circolo non è idea nuova, ma vecchia quanto i primi studi italiani sulla malaria: Grassi e Feletti, Canalis, Golgi avanzarono l'ipotesi; ma la dimostrazione morfologica del fatto mancò (non sono accettabili come dimostrative le figure interpretate come semilune in stadio di divisione) e l'ipotesi tale rimase. Nè più dimostrative furono le figure di Mannaberg, e i resultati di Neeb, che noi abbiamo in altro nostro lavoro commentato.

Non hanno da nessuna parte avuto conferma le ricerche di M. Rowley-Lawson; la morfologia dei gameti sporulanti, anche per coloro che hanno cercato di dimostrare l'esistenza (Pontano, Armand-Delille, Monti), è rimasta alle figure di Schaudinn, ristretta cioè alla dimostrazione della partenogenesi del macrogamete di plasmodium vivax.

Il problema, a proposito delle semilune, è oggi più che mai oscuro per gli inutili tentativi nel cercare una dimostrazione morfologica.

Molte ragioni sono state addotte per spiegare la negatività della ricerca: probabile sede della riproduzione negli organi interni, sporulazione in vicinanza della recidiva, che difficilmente poteva essere controllata con esami di sangue dal ricercatore (Pontano). La mancanza di reperto tanto ricercato ed invocato ha raffreddato i sostenitori della ipotesi della riproduzione dei gameti in circolo, e lo stesso Grassi ha rinunziato alla sua primitiva ipotesi.

Da lungo tempo io seguo il problema in tutti i suoi aspetti.

Numerose le ricerche sul sangue dei malarici estivi da me compiute in ogni periodo della malattia. Non ho mai veduto forme semilunari nelle quali fosse nettamente dimostrabile un processo di divisione o di riproduzione.

La ricerca vana non mi ha scoraggiato; la morfologia parassitaria nel sangue periferico dell'infezione da praecox è ben poca cosa rispetto a quanto si può trovare nella milza e negli organi interni. È conoscenza comune che, se noi vogliamo restare alla morfologia del praecox in circolo, essa si riduce alla forma anulare intraglobulare. È rarissimo infatti vedere qualche stadio diverso dall'anulare durante gli accessi di terzana maligna; io ricordo di averne trovato solo qualche forma nei malarici perniciosi, e tutti gli stadi al completo, in un malarico estivo splenectomizzato, con recidiva.

Non è quindi del tutto inverosimile pensare che, se le forme asessuate sporulano negli organi interni (milza e midollo specialmente) anche i gameti possono seguire la medesima sorte. In base a tale concetto, la ricerca avrebbe dovuto essere rivolta sistematicamente, specialmente nell'imminenza di una prevedibile recidiva, a saggi della milza o del midollo osseo con puntura o con trapanazione in serie, per sorprendere l'eventuale stadio riproduttivo degli elementi sessuati. La via si mostrava praticamente di impossibile esecuzione. Ho perciò rinunziato alla possibilità di una dimostrazione morfologica nell'uomo malarico.

Ricerche sperimentali. — Si presentava aperta una seconda via, in cui numerosi ed evidenti erano gli ostacoli; *quella di tentare la riproduzione della malaria per mezzo della inoculazione di soli gameti (semilune).* L'accorgimento non era originale, perchè fin dal 1889 era stato saggiato, ma i risultati contradittori e la facile critica mossa alla esecuzione delle esperienze rendevano il metodo ancora fecondo di utili tentativi.

La storia della questione merita di essere richiamata nelle rare esperienze pubblicate. Gualdi ed Antolisei nel 1889 prelevarono da un malarico fortemente chininizzato, che da due giorni non presentava che semilune, 2 cmc. di sangue e lo inocularono, per via endovenosa, ad un soggetto nuovo. Dopo 8 giorni comparve febbre a tipo irregolare che proseguì per circa dieci giorni. Al terzo giorno dell'inizio della febbre (16° dall'inoculazione) furono trovate forme ameboidi in circolo. Dopo 8 giorni dall'inizio della febbre (16° dall'inoculazione) furono trovate semilune in circolo. Due esperienze di Calandruccio riguardano l'inoculazione di sangue malarico contenente solo semilune, per via sottocutanea nella quantità di cmc. uno e mezzo.

Nel primo caso dopo quindici giorni febbre irregolare, parassiti di terzana maligna in circolo, poi semilune.

Nel secondo caso non si ebbe febbre, al ventesimo giorno semilune nel sangue.

Nel 94 Di Mattei inoculò due cmc. di sangue proveniente da una epistassi di un malarico, contenente numerose semilune; dopo 14 giorni si manifestò febbre irregolare e successivamente comparvero parassiti asessuati nel circolo.

Altri tentativi nello stesso senso furono fatti: nel 98 Tayer prelevò da un soggetto malarico *chininizzato per 4 giorni* e contenente parassiti solo del tipo delle semilune e corpi rotondi (semilune giovani?) un cmc. di sangue e lo inoculò per via endovenosa ad un soggetto indenne. In cinque settimane di osservazione, nè febbre, nè parassiti nel sangue. Nel 1898 anche Elting ripetè l'esperimento in tre casi inoculando sangue contenente solo semilune e il risultato fu completamente negativo: nè febbre, nè parassiti in circolo. Quando già le mie esperienze erano in corso e quasi complete, ho notizia di un nuovo tentativo di Mühlens e Kirschbaum: il donatore di sangue malarico contenente solo semilune è fortemente chininizzato; il sangue, inoculato in soggetto indenne, non trasmise la malaria, che invece è trasmessa nello stesso soggetto, con successiva iniezione di sangue malarico contenente parassiti asessuati di plasmodium praecox.

La storia della questione, se cioè per mezzo di sangue contenente sole semilune si riesca a trasmettere la malaria da soggetto a soggetto, vanta esperienze positive (Gualdi e Antolisei, Calandruccio, Di Mattei) ed esperienze negative (Tayer, Elting, Mühlens e Kirschbaum). In un argomento del genere sarebbero bastate le esperienze positive, per una sicura dimostrazione, se esse non avessero presentato un lato debole, sul quale facile presa ha avuto la critica elementare, che ha valorizzate invece le esperienze negative come dimostrative.

Inoculare sangue contenente sole semilune, in base all'esame microscopico del sangue, è, secondo i critici, una pretesa inammissibile, poichè ad ogni esaminatore, per quanto paziente e diligente, può sfuggire la presenza di pochi parassiti asessuati in circolo, specialmente se si tratti di forme anulari di plasmodium praecox. D'altra parte è logico pensare che possono mancare *in una goccia* in esame quei parassiti, che, in scarsissimo numero, possono essere presenti in *una quantità di sangue che giunge fino a dieci cmc.* Nè la storia della malaria è contraria a tale supposizione: basterà ricordare il caso di Antolisei (1889), che pure era notoriamente un diligente e tenace osservatore. Egli, in collaborazione con Gualdi, inoculando sangue con parassiti

di plasmodium malariae (quartana) determinò dopo 10 giorni febbre del tipo quartanario e presenza in circolo di parassiti quartanari, senonchè nelle successive recidive, comparvero in circolo delle forme ameboidi anulari, non pigmentate, e semilune. Antolisei e Gualdi spiegarono il fatto con la possibilità di avere inoculato sangue di un paziente con malaria mista, di cui nell'esame del sangue essi avevano veduto solo i parassiti di una specie (quartana) dominante, e non quelli dell'altra, probabilmente in piccolissimo numero.

La questione da alcuni è considerata come non definita, in base ai risultati ottenuti; da altri negativamente risoluta, poichè essi tengono conto solo dei resultati negativi come di casi dimostrativi che i gameti sono in circolo corpi sterili, essendo noto che *non esiste refrattarietà* di fronte all'inoculazione di sangue malarico.

Nel riprendere le esperienze ho adottato *precauzioni nuove e nuovi controlli*, per evitare che la vecchia critica potesse addentare anche le mie esperienze col solito motivo negativistico demolitore.

Ho scelto pazienti affetti da malaria, con reperto parassitario positivo per le semilune. Quasi in tutti i malati, alla prima osservazione, oltre ai gameti, erano presenti nel sangue forme asessuate anulari di plasmodium praecox. I malati erano sottoposti a chinizzazione intensa e prolungata per eliminare i parassiti asessuati, approfittando della resistenza dei gameti alla chinina. D'ordinario la cura è stata mista di chinina e di cinconina ad alte dosi curative (due gr. al giorno). In prossimità del prelevamento del sangue le dosi di rimedio sono state elevate a tre gr. quotidiani, e la somministrazione è stata eseguita per vie differenti (sottocutanea e orale) per essere sicuri dell'effetto. La ricerca parassitaria è stata eseguita su preparati numerosi, mattina e sera, su strisci e su preparati a goccia spessa. Sempre si è usata la colorazione Romanowski-Leishmann. L'esame microscopico, come mezzo di controllo per sorprendere l'eventuale persistenza di forme assessuate avrebbe presentato gli stessi inconvenienti dei predecessori, se ai metodi di indagine noti nell'89-91, noi non avessimo sostituito il metodo di Romanowski, se al metodo del preparato a striscio non avessimo aggiunto anche quello della goccia spessa, che permette di vedere in una certa quantità parassiti anche scarsissimi. Per la inoculazione del sangue noi abbiamo atteso d'ordinario che la negatività rispetto ai parassiti asessuati, persistesse almeno per parecchi giorni (da tre fino a 14) *durante i quali la chininizzazione era ancora più intensamente continuata*. Premetto fin d'ora che nei semilunari la sterilizzazione dei parassiti asessuati ha costituito, nella nostra esperienza, un problema di una certa difficoltà anche con dosi generose di rimedio, continuate per molti, e in qualche caso, per moltissimi giorni. La negatività, assodata in numerosi esami, per parecchi giorni di seguito, rappresentava ai nostri occhi una vera garanzia; ma tale tranquillità, che la diligenza usata nelle ricerche, infonde nell'animo di chi indaga, non è convinzione facilmente trasmissibile in chi legge una relazione, specie se un senso di scettica incredulità lo anima verso contrastate opinioni.

Ho pensato che l'unico mezzo per valorizzare tale esperimento era di *servirsi, nelle medesime condizioni, di utili controlli*. E quali controlli ho scelto dei pazienti affetti da *malaria terzana maligna febbrile*, con *parassiti asessuati nel circolo e all'indagine ripetuta, senza semilune*: *tali soggetti erano*

contemporaneamente trattati con dosi curative di rimedio, somministrato per diverse vie o qualche volta per una sola via (orale).

Posso fin d'ora premettere che in questa categoria di malarici io non ho avuto mai bisogno di una chininizzazione così lunga ed intensa come nei semilunari, per far scomparire dal circolo i parassiti asessuati. Dopo pochi giorni di intensa chininizzazione in generale si raggiungeva la sterilizzazione del circolo sanguigno dai parassiti asessuati, e la negatività dell'esame, continuando ancora la chininizzazione, si conservava per parecchi giorni per la sicurezza da resultati.

La scomparsa degli schizonti in questa seconda serie di malati, come nella prima, era assicurata adunque dalla prolungata somministrazione del rimedio specifico, dall'esame microscopico. Se l'inoculazione di sangue di semilunare lungamente chininizzato riproduce la malaria non in virtù della presenza di semilune, ma di schizonti, sfuggiti alla chinina e all'esame, anche il sangue di malarico contenente schizonti, chininizzato fino alla scomparsa microscopica, avrebbe dovuto trasmettere la malaria. E se esame microscopico e chininizzazione intensa erano bastevoli a dichiarare sterile il sangue dall'unica sorgente d'infezione (gli schizonti), in nessuna delle due serie si doveva ottenere la trasmissione della malaria. Un risultato discorde tra le due serie di esperienze poteva offrire la chiave di risoluzione del problema.

Una *terza serie di ricerche* ho voluto condurre inoculando coi medesimi sistemi sangue malarico con soli parassiti assessuati, per confrontare periodo d'incubazione, sindromi cliniche, resistenza alla chinina, ecc., e per trovarmi nelle condizioni di esatto confronto, avendo scelto per via d'inoculazione la endovenosa per quantità di sangue piuttosto elevate (8-10 cmc.).

Nella scelta del paziente donatore mi sono circondato delle ordinarie precauzioni: sebbene si trattasse di malarici che possono presentare la Reazione di Wassermann positiva, per ragione dell'infezione malarica in atto, io ho scelto i casi che hanno dato R. W. negativa, e che clinicamente si mostravano indenni da qualsiasi altra infezione. I pazienti inoculati sono malati cronici di malattie incurabili, che volentieri si sono prestati alla esperienza. Alla quale d'altra parte noi ci siamo sentiti autorizzati, perchè l'osservazione si compieva in una clinica, in cui una qualsiasi manifestazione minacciosa non ci sarebbe potuta sfuggire, e l'esperimento di trasmissione riguardava una malattia, sulla quale il rimedio specifico ha azione pronta e sicura.

La via seguita per l'inoculazione è stata costantemente la endovenosa, come la più adatta per evitare eventuali azioni difensive dei tessuti dinanzi allo scarso contenuto parassitario. E per la stessa ragione ci siamo valsi di grandi dosi di sangue (da 8 a 10 cmc.).

Il sangue, se si eccettui in una sola esperienza, è stato inoculato subito appena prelevato, senza l'uso di anticoagulanti e abbiamo preferito questa tecnica, dappoichè l'ambiente ce lo permetteva, per evitare che la permanenza del sangue in vitro ed in citrato, potesse comunque alterare i resultati delle nostre esperienze.

I pazienti inoculati erano tenuti in stretta sorveglianza, sia per le oscillazioni della temperatura, sia con esami di sangue, diligenti e sistematici, mattina e sera praticati fin dal secondo giorno dopo l'inoculazione, riguardanti l'eventuale reperto parassitario e la formula leucocitaria.

L'osservazione dei pazienti inoculati è stata sempre prolungata per molte settimane, e, nei casi nei quali il resultato appariva negativo, si sono moltiplicati esami clinici (rilievo dell'ingrandimento eventuale della milza, del fegato), ed esami di laboratorio (formula leucocitaria, ricerca con goccia spessa, ecc.), perchè nulla potesse sfuggire alla nostra indagine.

Abbiamo instituito tre serie di esperienze.

La prima serie comprende n. 6 inoculazioni di sangue di malarico lungamente chininizzato, contenente, dopo la chininizzazione, sole semilune.

La seconda serie comprende tre esperienze e riguarda l'inoculazione di sangue malarico con terzana maligna, che, dopo chininizzazione, si presentava all'esame indenne da parassiti.

La terza serie riguarda l'inoculazione di sangue di malarico, contenente parassiti anulari, non chininizzato, e comprende due esperienze.

Perchè il mio lavoro possa avere convenienti controlli e per fornire gli elementi ad una critica non aprioristica, ma fondata su basi ben note, riporto un largo riassunto delle storie cliniche, dei diarii, e i resultati specificati delle ricerche eseguite.

PRIMA SERIE.

1° Esperimento. — Il donatore è C. A., di anni 22, malarico dal 1919, degente in clinica dal 24 settembre 1921. Ebbe i primi accessi febbrili nell'estate del 1919, recidivò la malattia nell'estate del 1920; ha di nuovo recidivato nel l'estate del '21 e, dopo tre mesi dacchè la febbre con brevi tregue si ripresenta a malgrado della cura, chiede ricovero in clinica. È un soggetto anemizzato con fegato grosso, e voluminoso tumor di milza a tre dita dall'arco costale, duro. Nei primi giorni di degenza ha febbre alta intermittente e lo esame del sangue rivela *forme asessuate (anulari) di plasmodium praecox* in discreto numero, e *forme sessuate (semilune)* numerosissime (3-4 per campo microscopico, nel maggior numero degli elementi aventi i caratteri attribuiti alle *semilune femminili*. Si sottopone il malato a intensa cura specifica dopo 4 giorni di osservazione. Il medicamento prescelto è nel primo periodo di cura la cinconina. Il malato prende 2 gr. al giorno di solfato di cinconina per bocca. Rapidamente cessa la febbre (3 giorni), diminuiscono i parassiti asessuati, meno evidentemente i parassiti sessuati. Dopo 8 giorni di cura con la cinconina (16 gr.) la febbre più non ricompare, ma diligenti esami del sangue, mentre facilmente rivelanò la presenza di semilune, dimostrano scarsissime forme anulari (non più di 2-3 parassiti per preparato a striscio su portaoggetti). Si continua la cura con la chinina (idroclorato di chinina 2 gr. al giorno per bocca). Dopo 5 giorni di chininizzazione per bocca (10 gr. di chinina aggiunti ai 16 di cinconina in 13 giorni) l'esame più diligente del sangue non lascia più vedere nei preparati a striscio, nè in quelli a goccia spessa, prelevati in varie ore del giorno, parassiti asessuati. Le semilune scarse. Si continua la chininizzazione per altri *tre giorni un grammo per bocca e due per iniezione* mentre esami ripetuti del sangue continuano a dare sempre resultato negativo, per ciò che riguarda i parassiti asessuati. *Al 15° giorno di cura, dopo una somministrazione di 32 gr. di rimedio, di cui 4 per iniezione, 28 per bocca, dopo 4 giorni di perfetta sterilità del sangue per i parassiti asessuati,* si prelevano 8 cmc. di sangue dalla vena della piega del gomito e per via endovenosa si iniettano, subito dopo l'estrazione, a *Z. R., donna di anni* 29, degente da lungo tempo in clinica per demenza da probabile tumor del corpo calloso. L'esperimento eseguito il 14 ottobre, non dà resultato nè clinicamente nè microscopicamente apprezzabile fino al 25 ottobre. L'esame del sangue è negativo sia per i parassiti asessuati sia per i parassiti sessuati. Il 25 ottobre, undecimo giorno dall'inoculazione, comincia una elevazione di temperatura (v. grafica 1ª) leggera, che si ripete nei giorni consecutivi sempre cogli stessi caratteri per 5 giorni; dal 30 ottobre al sei novembre segue una serie di accessi febbrili a tipo intermittente che non oltrepassano i 39°; riprendono gli accessi febbrili talora elevati (fino a 40°) il 18 novembre

e il 23 si somministra la cinconina per bocca. Fino al 22 novembre gli esami ripetuti del sangue erano rimasti negativi; comparvero i primi parassiti rarissimi in circolo solo dopo 40 giorni dall'inoculazione del sangue semilunare.

Fin dai primi giorni dopo l'inoculazione (al 10° giorno) la milza si poteva apprezzare sotto l'arco costale.

Curata generosamente, recidiva insistentemente.

Quasi contemporaneamente all'insorgenza del primo accesso febbrile anche il donatore, lasciato senza cura, aveva recidivato con febbre e di nuovo parassiti del ciclo asessuato in circolo.

2° Esperimento. — Donatore è V. A., uomo di anni 43, malarico cronico dal 1917. Egli si è sottoposto sempre a cura irregolare ed ha avuto fino all'ingresso in clinica sempre facili recidive con periodi più o meno lunghi di febbri irregolari. Entra in clinica il 29 ottobre 1921. Presenta modico stato di anemia, fegato grosso, tumore di milza, che in alto giunge alla 7ª costola sull'ascellare media, in basso deborda di 4 dita dall'arco costale. Esame del sangue positivo per forme anulari e semilunari. Il malato è prima sottoposto ad una serie di irradiazioni con Raggi X senza utile efficacia, poi *per 24 giorni si somministrano 48 gr. di cinconina*. Viene poi fortemente chininizzato. Dal 17 dicembre al 3 marzo egli ha preso 92 gr. di cinconina e 96 gr. di chinina. Negli ultimi giorni la dose di chinina fu elevata a tre gr. quotidiani, di cui due per iniezione ed uno per bocca. Noi possiamo dire che raramente abbiamo veduto una simile insistenza nelle recidive (piccola elevazione di temperatura), con reperto positivo nel sangue.

Sospettammo che il malato non ingerisse la chinina o ne simulasse la totale ingestione, sfuggendo alla sorveglianza del personale d'assistenza. Fu sorvegliato; una parte del rimedio fu inoculata; fu elevata ancora la dose a tre grammi al giorno, di cui una parte sempre per iniezione. Riuscii così ad ottenere il sangue senza parassiti anulari, e tale si conservò, continuando la somministrazione di forti dosi di chinina, per quattro giorni, dopo i quali prelevai 10 cc. di sangue e inoculai per via endovenosa la malata *D. L., di anni* 54, *affetta da lipomatosi e morbo di Parkinson.*

L'esperimento fu compiuto il 3 marzo 1922. Dopo 7 giorni dall'inoculazione e precisamente il 10 marzo, alle ore 18 piccola elevazione febbrile (37,3), il sangue, fino allora negativo, presenta scarsi parassiti anulari, non semilune. Al 12° giorno, accesso febbrile prolungato con tutti i caratteri dell'accesso malarico (v. grafica 2ª). La malata, *sottoposta a trattamento, ha ripetutamente e ostinatamente recidivato, come ostinatamente aveva recidivato il suo donatore.*

3° Esperimento. — Donatore è M. S., giovane di 20 anni, malarico primitivo, febbrile da una settimana, dopo una permanenza di tre mesi a Fiumicino, zona malarica. Sindrome clinica di malaria perniciosa a tipo meningitico allorchè il malato entra in clinica, il 13 luglio 1922. Reperto parassitario: presenza di scarse forme anulari di P. praecox e di scarse semilune

Prontamente ed energicamente chininizzato (in 7 giorni) parte per via ipodermica, parte per via boccale sono assorbiti 6 gr. e mezzo di chinina e 8 grammi e mezzo di cinconina. *Dopo il 4° giorno il sangue diviene negativo per i parassiti asessuati, si continua la chininizzazione, e dopo altri quattro giorni, durante i quali il sangue rigorosamente esaminato col solito metodo resta negativo, si estraggono 9 cmc. di sangue dalla vena del gomito e si inoculano per via endovenosa a C. L., di anni 57, degente in clinica da lungo tempo per morbo di Parkinson.* Dopo 3/4 d'ora dall'inoculazione, in un esame del sangue si riesce a rintracciare una semiluna. Dopo 7 giorni dall'inoculazione, durante i quali il sangue si mantiene negativo, piccola elevazione termica a 37°,5 con lieve brivido. Pazienti ricerche, in numerosi preparati, riescono a mettere in evidenza, il giorno seguente, parassiti asessuati della serie anulare. L'ammalata, curata subito, ha avuto facili recidive con scarsa febbre, ma con reperto positivo del sangue sempre.

Talora è bastato sospendere per qualche giorno la chinina, perchè la febbre ricomparisse subito; per due volte consecutive, dopo un giorno dalla sospensione del rimedio, è ricomparsa la febbre.

4° ESPERIMENTO. — Donatore è lo stesso M. S. del 3° esperimento, che, dopo una recidiva (corrispondente presso che all'accesso febbrile della malata inoculata), è sottoposto a nuova intensa cura chininica. Dopo la somministrazione di 12 gr. di cinconina, e di 12 gr. e mezzo di chinina in undici giorni, in parte per iniezione, mentre l'esame del sangue da *sei giorni non presenta più parassiti della serie asessuata, e scarsissimi parassiti della serie sessuata* (semilune ben colorabili), si prelevano 10 cmc. di sangue, che, per via endovenosa, immediatamente dopo il prelevamento, si inoculano alla malata *A. A., di anni 70, affetta da cataratta bilaterale*. Il 25 agosto dopo nove giorni dall'inoculazione, durante i quali l'esame del sangue è restato sempre negativo all'esame più insistente, compare il primo accesso febbrile con brivido. L'esame del sangue negativo durante l'accesso febbrile, *diviene positivo al mattino seguente,* durante la prima apiressia. Curata, la malata ha presentato recidive, ma non molto insistenti.

5° ESPERIMENTO. — Donatore è sempre M. S., che è continuamente chininizzato. Dopo 16 giorni di chininizzazione, con 44 gr. di rimedio, e dopo 14 giorni d'osservazione, in cui si mantiene apirettico, e il sangue periferico si mantiene negativo per i parassiti asessuati, mentre presenta solo qualche semiluna all'esame in goccia spessa, si prelevano 10 cmc. di sangue che si inoculano a *M. G., uomo di 38 anni, affetto da esiti di encefalite epidemica con sindrome parkinsoniana*. Dopo due mesi d'osservazione, non tumore di milza, nessuna variazione della formula leucocitaria, non urobilina nelle urine; non febbre, l'esame del sangue negativo alle più minuziose ricerche.

6° ESPERIMENTO. — Donatore è sempre M. S., *che ha fornito il sangue semilunare per il 4° e 5° esperimento.*

Al momento in cui si preleva il sangue il malato ha subìto in 27 giorni una chininizzazione intensa con 71 gr. del rimedio. Non febbre, non parassiti asessuati in circolo, *solo qualche rarissima semiluna nell'esame a goccia spessa*. 10 cmc. di sangue si inoculano a *F. S., uomo di 35 anni, affetto da morbo di Parkinson postencefalitico*. Dopo una osservazione prolungata per 45 giorni, ogni esame è riuscito, come nell'esperimento 5°, negativo e il paziente inoculato non ha mai presentato accessi febbrili. Il sangue ripetutamente ogni giorno riguardato a striscio, a goccia spessa è stato sempre negativo. Neanche il paziente donatore ha avuto ulteriori recidive.

SECONDA SERIE.

1° ESPERIMENTO. — Donatore è L. R., donna di 47 anni, malarica da un anno. È accolta in clinica per accessi febbrili quotidiani; l'esame del sangue è positivo per il plasmodium praecox. I parassiti appartengono però tutti al ciclo asessuato (anelli intraglobulari) come testimoniano numerose ricerche, in parecchi saggi, con tutti gli espedienti noti. Inizia subito intensa cura cinconinica con dosi curative come nell'esperimento 1°. Cade la febbre, al terzo giorno l'esame del sangue è negativo, e tale si mantiene per tutta la durata dell'osservazione di 16 giorni durante i quali la paziente ha assorbito 32 gr. di cinconina. Si prelevano 8 cmc. di sangue che si inoculano per via intravenosa al malato *L. S., di anni 46, affetto da tumore dell'angolo ponto cerebellare* (13 ottobre 1921).

Il paziente è rimasto in nostra osservazione per circa un anno, senza che sopravvenisse la febbre; la milza non ingrandita, la formula leucocitaria normale, non urobilinuria, negativo sempre l'esame del sangue dal punto di vista parassitario.

2° ESPERIMENTO. — Donatore è O. d'E., di anni 43, malarico da qualche anno. Ha presentato recidive ribelli alle cure, che non sono state però mai nè troppo intense, nè costanti. All'ingresso in clinica egli presenta una sindrome abbastanza grave, che ricorda la malaria perniciosa a tipo comatoso. L'esame del sangue è positivo per il plasmodium praecox (ciclo asessuato, forme anulari). Lungamente ricercate non si ritrovano semilune. Il numero degli anellini è straordinariamente grande, l'infezione del corpuscolo è in molti corpuscoli doppia, tripla. In tredici giorni di cura il paziente prende 21 gr. e mezzo di rimedio (16 di cinconina e 5 e mezzo di chinina). La febbre cessa

dopo due giorni. Seguono tre giorni di apiressia, cui segue nuovo accesso febbrile, con reperto del sangue negativo. Al 13° giorno di cura, dopo nove giorni di osservazione, durante i quali il reperto del sangue è stato negativo, si prelevano 10 cmc. di sangue che si inoculano a *B. M., di anni* 30, *affetta da tumore del fegato*. Durante un mese e mezzo di osservazione l'esame del sangue ripetutamente praticato a striscio e a goccia spessa dà sempre resultato negativo.

3° ESPERIMENTO. — D. N. O., di anni 32, abita da sei mesi in zona malarica e da soli tre giorni ha febbre intermittente. Un suo bambino 7 giorni fa è morto di malaria a tipo pernicioso, la moglie, prima che il paziente si ammalasse, aveva già avuto tre accessi febbrili con brivido.

Ricoverato in clinica nel settembre 1922 inizia cura specifica al quinto giorno di malattia. La cura è proseguita per 14 giorni con un totale di 20 grammi di rimedio (12 gr. di chinina ed 8 di cinconina). Cessa la febbre, il sangue diviene negativo al 4° giorno di chininizzazione. Dopo 14 giorni di apiressia e nove di negatività si prelevano 10 cmc. di sangue, che si inoculano a *P. V., di anni* 69, *affetto da cirrosi epatica*. L'ammalato subito dopo l'iniezione ha una elevazione termica a 39°, che dura poche ore. Poi resta apirettico per un mese, durante il quale la più minuta osservazione nulla rivela nè nei dati della formula, nè nella ricerca del parassita.

TERZA SERIE.

1° ESPERIMENTO. — Donatore è T. A., di anni 11, malarico primitivo, da cinque giorni con accessi febbrili preceduti da brivido. Esame del sangue positivo per il plasmodium praecox (solo parassiti anulari). Prelevati 8 cmc. di sangue si inoculano a *B. M.*, (soggetto ricevente dell'esperimento 2°, serie 2ª).

Dopo 7 giorni dall'inoculazione elevazione termica a 38°,4; reperto del sangue negativo. Il giorno seguente nuovo accesso febbrile con reperto del sangue positivo per numerosi anelli di plasmodium praecox. Poche recidive nell'ulteriore osservazione facilmente vinte con la somministrazione della chinina e della cinconina.

2° ESPERIMENTO. — A. C., ragazza di anni 14, malarica da pochi giorni, è la donatrice. Curata con scarse dosi di chinina. Sospesa la cura, si eleva di nuovo la temperatura e l'esame del sangue mostra anelli di plasmodium praecox. In tal momento, nel sangue periferico, scarsi parassiti anulari; si prelevano 10 cmc. di sangue che si inoculano a *S. F., di anni* 60, *vecchio invalido*. Al 13° giorno febbre con brivido, reperto del sangue negativo.

Sul declinare del secondo accesso esame del sangue positivo per anelli di plasmodium praecox. Poche recidive in seguito, facilmente vinte dalla chinina.

In uno specchio riassuntivo riporto i dati più importanti delle esperienze.

Le esperienze eseguite sono in numero di undici. Le prime sei, riguardanti la provocazione della malaria sperimentale inoculando sangue contenente *sole semilune, hanno dato quattro resultati positivi e due negativi. Nelle prime due* esperienze, concordemente positive, il donatore era stato differente. *Nelle ultime quattro* il sangue semilunare proveniva sempre *dallo stesso donatore, il quale tra una e la successiva inoculazione andava subendo un continuo trattamento intensivo chininico.*

Il trattamento con chinina di tutti i donatori, è stato intenso, prolungato, ed associato con la cinconina, che, nella larghissima personale esperienza avuta nella Clinica di Roma, si era dimostrato un ottimo antiparassitario, contro i parassiti asessuati.

Il periodo di chininizzazione ha avuto durata varia: non mai inferiore ai 7 giorni (caso 3°), rispettivamente di 16, di 11, di 27, di 74 giorni, negli altri.

Questa variabilità nel periodo di chininizzazione del donatore non è stata per tutti i casi rigorosamente limitata ad un dato numero di giorni; *la chi*

Num. d'ordine	Donatore	Reperto parassitario	Cura	Reperto parassitario al momento dell'iniezione.
Serie I				
1	C. A. Terzana maligna . .	Anelli di Pl. praecox. Semilune.	16 giorni - 34 gr. di rimedio.	Sole semilune da 3 giorni
2	V. A. Terzana maligna . .	Anelli di Pl. praecox. Semilune.	74 giorni - 188 gr. di rimedio.	Sole semilune da 4 giorni
3	M S. Terzana maligna . .	Anelli di Pl. praecox. Semilune.	7 giorni - 16 gr. di rimedio.	Sole semilune da 8 giorni
4	Id.	Sole semilune.	11 giorni con 25 1/2 gr. di rimedio.	Sole semilune da 8 giorni
5	Id.	Sole semilune.	16 giorni con 44 gr. di rimedio.	Sole semilune da 12 giorni
6	Id.	Sole semilune (scarsissime).	27 giorni con 71 gr. di rimedio.	Sole semilune da 21 giorni
Serie II				
1	L. A. Terzana maligna .	Anelli di Pl. praecox non semilune.	16 giorni con 32 gr. di rimedio.	Negativo da 13 giorni.
2	O. d'E. Terzana maligna .	Anelli di Pl. praecox non semilune.	13 giorni con 21 gr. 1/2 di rimedio.	Negativo da 9 giorni.
3	D N. O. Terzana maligna.	Anelli di Pl. praecox non semilune.	14 giorni con 20 gr. di rimedio.	Negativo da 10 giorni.
Serie III				
1	T. A. Terzana maligna .	Anelli di Pl. praecox non semilune.	—	Sole forme anulari.
2	A. C. Terzana maligna . .	Anelli di Pl. praecox.	—	Sole forme anulari.

Ricevente	Quantità di sangue inoculato	Incubazione	Resultato	Positività del sangue	Osservazioni
R. Z. Tumore del corpo calloso.	8 c. c.	11 giorni.	Positivo	Dopo 40 giorni	Recidive ostinate.
D. L. Morbo di Parkinson.	10 c. c.	7 giorni.	Positivo	Dopo 7 giorni	Recidive ostinate.
C. L. Morbo di Parkinson.	9 c. c.	7 giorni.	Positivo	Dopo 7 giorni	Recidive ostinate.
A. A. Cataratta bilaterale.	10 c. c.	9 giorni.	Positivo	Dopo 11 giorni	Recidive insistenti.
M. G. Esiti di encefalite Parkinson.	5 c. c.	—	Negativo	—	Osservazione per 2 mesi.
F. S. Esiti di encefalite Parkinson.	10 c. c.	—	Negativo	—	Osservazione per 42 giorni.
L. S. Tumore pontocerebellare.	8 c. c.	—	Negativo	—	Osservazione per 1 anno.
B. M. Tumore del fegato.	10 c. c.	—	Negativo	—	Osservazione per 45 giorni.
F. V. Cirrosi epatica.	10 c. c.	—	Negativo	—	Osservazioni per un mese.
B. M. (v. N. 2, Serie II).	8 c. c.	7 giorni.	Positivo	Dopo 9 giorni	L'infezione è vinta dopo un mese di cura.
S F. Vecchio invalido.	10 c. c.	13 giorni.	Positivo	Dopo 15 giorni	L'infezione è vinta dopo un mese di cura.

ninizzazione aveva lo scopo determinato di distruggere le forme asessuate, e, al controllo diligente e paziente microscopico nei malarici semilunari, *la sterilizzazione del circolo sanguigno dalle forme asessuate è estremamente variabile nei vari soggetti*, anche se la dose di rimedio somministrata ha sempre raggiunto valori curativi. Si sterilizzò rapidamente il n. 3 (M. S.); una difficoltà estrema trovammo nello sterilizzare il soggetto n. 2 (V. A.), a malgrado che, nel dubbio che le dosi generose non fossero completamente e totalmente ingerite, il rimedio fosse stato somministrato per iniezione.

Ottenuta la negatività del sangue per i parassiti asessuati, è stata prolungata ancora la chininizzazione per qualche giorno (da 3 a 21 gr.), sorvegliando naturalmente, con saggi che diventavano più numerosi e più pazienti, il sangue periferico.

In qualche caso, nel quale, dopo intensa chininizzazione, si è ottenuta la sterilizzazione per qualche giorno (come nel caso 2°); prolungando ancora la chininizzazione e l'osservazione, dopo un certo numero di giorni (8-10), abbiamo assistito alla ripresa della febbre e alla nuova comparsa, durante la recidiva dei parassiti asessuati. Vedremo come potrà il fatto trovare spiegazione nei resultati da noi ottenuti.

Nei soggetti inoculati e tenuti in stretta osservazione clinica ed ematologica, in generale con la febbre, si rendeva evidente il tumor di milza palpabile sotto l'arco costale: qualche volta *la milza*, palpabile e quindi sicuramente ingrandita, ha preceduto la comparsa della febbre. Giammai, in nessuno dei casi positivi fu possibile prevedere l'accesso febbrile con l'esame del sangue. *La positività del sangue alle nostre sistematiche e minuziose ricerche fu sempre posteriore all'insorgenza della febbre.* Nè la ricerca, subito dopo e a distanza di tempo dall'inoculazione, rese possibile la dimostrazione dei parassiti inoculati (semilune); solo in un caso, 3/4 d'ora dopo l'inoculazione trovammo una semiluna ben colorabile. Essendoci mantenuti a quantità alte di sangue nell'inoculazione per via endovenosa e di poco variabili nel maggior numero dei casi, abbiamo ottenuto una certa regolarità nell'insorgenza febbrile; l'incubazione della malattia, provocata sperimentalmente, ha variato da 7 ad 11 giorni. La dose inoculata ha variato da 8 a 10 cmc.

Clinicamente, in qualche malato, ha preceduto lo scoppio degli accessi tipici *un periodo di piccole elevazioni febbrili*, che sarebbero sfuggite ai pazienti, senza il continuo controllo termometrico. Talora a questo primo periodo febbrile ha seguito uno breve di apiressia e poi si è presentata la serie degli accessi tipici, durante i quali il reperto parassitario è stato d'ordinario abbondante.

In un caso il reperto parassitario è stato assai tardivo, al 40° giorno dall'inoculazione, quando già l'inizio febbrile si era avuto all'undicesimo giorno (grafica 1ª).

La recidività è stata, in tutti i casi positivi, *insistente*, a malgrado della cura intensa con chinina e cinconina, anche per via sottocutanea oltre che per via boccale (grafiche 1ª, 2ª, 3ª).

Sia dal punto di vista clinico, sia dal punto di vista parassitario, *l'infezione malarica trasmessa è stata identica a quella del donatore*: forma di terzana maligna clinicamente, parassiti di plasmodium praecox al reperto sangui-

gno. Nelle recidive abbiamo trovato *sempre* la stessa specie di parassita inoculato.

La seconda serie di esperienze comprende *tre inoculazioni di sangue* di malarici, che presentavano al primo esame in circolo numerose forme asessuate di plasmodium praecox, e che, dopo lunga ed intensa chininizzazione, si dimostravano *all'esame privi di parassiti. Le tre esperienze hanno concordemente avuto resultato negativo,* e l'osservazione clinica ed ematologica degli inoculati è durata da un mese ad un anno.

I tre donatori erano stati trattati con la chinina e con la cinconina o con la cinconina soltanto (serie 2ª, caso 1°, L. A.), somministrata soltanto per via boccale. Le dosi usate quotidiane le solite curative di 2 gr.; la quantità totale di rimedio da 20 a 32 gr., rispettivamente in 13-14-16 giorni. In complesso questi malati di terzana maligna, con reperto parassitario positivo solo per parassiti della forma asessuata, avevano presentato dopo pochissimi giorni (3-4 giorni) la scomparsa dei parassiti dal circolo e la negatività tale era rimasta per molti giorni continuando la chininizzazione. *Essi cioè si erano sterilizzati assai più facilmente di quello che non avevano fatto i semilunari sempre rispetto agli schizonti.*

Vedremo in seguito perchè verosimilmente gli schizonti dei semilunari hanno l'apparenza di essere più resistenti alla chinina.

Ma quello che preme di far notare è che *in totale tutti e tre i malati donatori di sangue contenente soli schizonti, sono stati chininizzati prima del prelevamento del sangue meno intensamente di quello che lo erano stati i sei semilunari, e che tuttavia, mentre in questi, su sei esperienze si erano avuti quattro resultati positivi, in quelli, su tre inoculazioni tre resultati negativi.*

Anche in questi tre casi la inoculazione è stata praticata per via endovenosa; la quantità, tranne che nel primo caso di 8 cmc., è stata di 10 cmc. di sangue. Negli inoculati di questa serie 2ª la guida direttiva nel giudicare l'assenza dal circolo dei parassiti, è stato l'esame del sangue a goccia spessa e su striscio dal punto di vista parassitario e morfologico (formula).

Queste due prime serie di esperienze sono la parte fondamentale delle mie ricerche: la seconda serie è il controllo che dimostra la efficacia del mezzo di sterilizzazione usato (chinina e cinconina) e la sicurezza dell'esame microscopico.

Fermiamoci a considerarne i resultati specialmente nella parte che può subire facili critiche e nella parte che assume la lucida chiarezza di un fatto sperimentalmente dimostrato.

Quando si inocula sangue di malarico a solo contenuto semilunare e si riproduce sperimentalmente la malaria, sono le semilune presenti nel circolo che hanno determinato la trasmissione dell'infezione.

L'esame del sangue per escludere che rari parassiti asessuati non si celino all'occhio dell'osservatore anche più scrupoloso, non è secondo alcuni sufficiente. All'accusa e al sospetto, che naturalmente sorgono in chi si sia occupato di malaria e conosce quanto è talora difficile mettere in evidenza rari parassiti, pure esistenti nel circolo, io devo una prima rassicurazione: i nostri esami praticati non avevano scopo diagnostico, ma lo scopo preciso di accertare se rarissimi parassiti esistevano in circolo. Questi esami hanno richiesto ore intiere di lavoro paziente. Se *le colorazioni* di Romanowski e di

May-Grunwald-Giemsa rendono agevole l'esame e non lasciano alcun dubbio su nessun reperto, se anche limitato a quello di un solo parassita, *l'esame con la goccia spessa*, quando sia ripetuto in varie ore della giornata, offre garanzie certo maggiori di quelle che in passato si avevano. Convinti però che a nessuno possa spettare il diritto di una matematica sicurezza in fatto di reperti negativi, noi, *specialmente nei giorni che precedevano il prelevamento del sangue, abbiamo ecceduto nelle dosi di chinina fino a rasentare le dosi tossiche.*

Forti di tale trattamento intensivo, avremmo potuto ricordare, a giustificazione delle nostre esperienze, quanto è credenza di illustri malariologi, in tema di sterilizzazione di sangue malarico, almeno nei riguardi della trasmissione da uomo ad uomo, e risparmiare numerosi e pazienti esami. Ricordo quanto scrive Marchiafava nel suo trattato a pag. 613: « un sangue, ricco di parassiti ma fortemente chininizzato, è incapace di riprodurre la infezione, anche quando sia in sufficiente quantità inoculato entro le vene di uno sano ». Ossia nelle nostre esperienze sarebbe bastata la garanzia della chininizzazione intensa e prolungata dei donatori, per poter concludere, se malaria sperimentale si riusciva a produrre, che questa non era dovuta ai parassiti asessuati, divenuti inattivi, ma ai gameti, notoriamente resistenti alla chinina.

Ma noi non solo abbiamo cercato garanzie nell'esame diligente e nella chininizzazione intensiva e prolungata, *ma in una serie di esperienze di controllo che hanno valore di esperienze di laboratorio.* Noi abbiamo cercato il controllo sicuro *nella chininizzazione di malarici a solo contenuto schizontico e nella inoculazione del sangue,* al nostro esame divenuto negativo, *in soggetto sano.* Per essere più tranquilli, in questi soggetti la chininizzazione è stata meno intensa, se pure sempre a dosi curative. *Orbene le inoculazioni del sangue malarico così trattato e microscopicamente controllato non hanno riprodotto malaria sperimentale.* La chininizzazione era sufficiente e i nostri esami degni di fede.

Ora se noi con sangue di malarici semilunari chininizzati, e non contenente schizonti, riproduciamo malaria sperimentale, e col sangue di malarici, a solo contenuto schizontico, non la riproduciamo mai, se i malati sono egualmente chininizzati o in minor grado, fino a che il controllo microscopico ne dimostra la negatività, *vuol dire che la semiluna è responsabile della trasmissione e che essa non rappresenta più nel circolo un corpo sterile, ma una forma parassitaria gametica, capace di generare schizonti.*

Nella loro concordia adunque le nostre esperienze dicono che *con la inoculazione di gameti si riesce a trasmettere la malaria sperimentale.* Esse affermano in maniera decisa, *che le semilune si riproducono generando schizonti.*

Tale affermazione, basata su dati che rappresentano una dimostrazione sperimentale, forse può darci facile ragione della constatazione fatta nel corso delle nostre esperienze, che cioè i *parassiti asessuati o schizonti scompaiono dal circolo di fronte alla chininizzazione intensa con ritardo maggiore quando coesistano gameti di quello che non scompaiano i parassiti asessuati quando essi siano soli nel circolo sanguigno.* Tale fatto noi abbiamo potuto seguire anche nei soggetti divenuti malarici per la inoculazione di sangue semilunare nel confronto coi malarici derivanti dall'inoculazione di soli schizonti.

La resistenza dei parassiti asessuati in questi casi non può essere considerata come una resistenza acquisita al rimedio, perchè, rispetto alla cura, i soggetti inoculati si sono trovati nelle medesime condizioni (precoce somministrazione di dosi curative). I cicli parassitari scarsissimi e spesso incapaci di dare la febbre, negli inoculati con semilune, insistentemente si presentavano nel circolo sanguigno, a malgrado della cura, quasi che la fonte da cui essi provenivano, fosse provvista di una reale resistenza a differenza delle comuni generazioni asessuate.

In realtà se le semilune nelle nostre esperienze potevano generare schizonti, è logico pensare che questi erano facilmente giustiziabili con la chinina, come tutti i parassiti asessuati in genere, e che gli schizonti che noi vedevamo per lungo tempo di chininizzazione nel circolo, rappresentavano il prodotto della graduale riproduzione dei gameti maturi. Era cioè la fonte degli schizonti che resisteva alla chinina, e che manteneva la facoltà riproduttiva anche nell'ambiente tossico determinato dal rimedio. Nè ci siamo meravigliati che gli schizonti così nati potessero eccezionalmente dimostrare nel circolo una certa resistenza, fino a dare qualche volta anche la febbre, memori di nostre esperienze, le quali dimostravano che le forme vegetative dei protozoi possono resistere a determinate concentrazioni di veleno specifico, solo se nate nell'ambiente tossico, da forme per sè resistenti.

Nei malarici con soli schizonti invece le generazioni cedono facilmente alla chininizzazione, perchè la chinina sopprime gli unici generatori, gli schizonti, e ne impedisce rapidamente la facoltà riproduttiva.

In questa conoscenza trova spiegazione un fatto noto e sul quale hanno insistito autori recenti (Abrami, Armand-Delille, etc.) dopo l'esperienza larga data dalla guerra: guarisce definitivamente il malarico sorpreso e curato all'inizio, recidiva il malarico non curato all'inizio, quando cioè le semilune si sono selezionate, e la ulteriore provenienza dei parassiti febbrigeni è di provenienza gametica.

Con sangue schizontico chininizzato noi abbiamo avuto sempre resultato negativo nelle nostre inoculazioni; con sangue semilunare quattro casi positivi e due negativi. Nelle nostre esperienze cioè col sangue semilunare noi abbiamo trovato differenze che la letteratura riporta a proposito dei vari sperimentatori. La comparazione delle differenze sperimentali nei nostri casi è utile a chiarire la discordanza dei resultati ricordati.

Premetto quanto si conosce a proposito della resistenza delle semilune all'azione della chinina: la semiluna è forma resistente alla chinina sotto qualunque forma e per qualunque via si somministri il rimedio, ma la resistenza è contenuta entro limiti.

Se la chininizzazione è *intensiva e prolungata*, noi assistiamo alla graduale diminuzione fino alla scomparsa delle semilune. La chininizzazione distrugge le generazioni asessuate febbrigene da cui continuamente si selezionano in serie le semilune; viene ad esaurirsi così la fonte da cui esse hanno origine. Le superstiti possono per sè invecchiare e disfarsi, ma l'esperienza dimostra che se la chininizzazione continua, le superstiti semilune perdono la facoltà di infettare le zanzare (Darling), non provocano più recidive, e come dalle nostre esperienze risulta, non infettano, se inoculate, più l'uomo.

Nelle nostre ricerche in effetto noi ci *siamo serviti dello stesso donatore per tre successive inoculazioni di sangue semilunare*. Senonchè nella prima inoculazione il donatore aveva subito 7 giorni di chininizzazione, nella seconda 11 giorni, nella terza 16 giorni, nella quarta 27 giorni. Le prime due esperienze hanno dato resultato positivo riproducendo l'infezione malarica, nella terza e quarta esperienza, eseguite col sangue dello stesso soggetto, il resultato è stato negativo. *Le semilune erano notevolmente diminuite di numero*, tanto che si ritrovavano solo a goccia spessa e dopo pazienti ricerche; esse *avevano perduto a causa della chinina la facoltà riproduttiva*, mentre non se ne erano più formate di nuove mercè l'azione della chinina che avevano soppresso le generazioni asessuate.

Diminuzione delle semilune e chininizzazione intensa sono il doppio ordine di fatti che hanno accompagnato la inefficacia del sangue inoculato. Nelle nostre ricerche sono elementi utili per spiegare la discordanza dei nostri due resultati ultimi, di fronte al concorde resultato dei primi quattro, e forse in esse si trova lo spunto per spiegare i discordi resultati degli autori, che tale punto della questione hanno cercato di risolvere. Il resultato negativo corrisponde all'esaurirsi della capacità riproduttiva delle semilune.

La chininizzazione intensa, secondo la testimonianza di Darling, ripeto, *impedisce alle semilune succhiate dalle zanzare col sangue malarico la riproduzione sessuata.*

Le nostre ricerche a malgrado dei due casi negativi, affermano il punto sostanziale della questione: *le semilune inoculate a soggetto sano riproducono in questo l'infezione malarica, e aggiungono che i non semilunari, egualmente trattati, per la distruzione degli schizonti, non riproducono mai la malaria.*

Non è così risoluto, in tutti i dettagli, il problema della riproduzione dei gameti; mancano i dati morfologici per poter affermare se si tratti di riproduzione partenogenetica o addirittura, come ha preteso la Lawson, di riproduzione sessuata in circolo o negli organi interni. Per analogia con quanto è dimostrato per i gameti di Pl. vivax, noi dovremmo pensare alla partenogenesi.

Ma l'importante agli scopi della clinica e della epidemiologia, rispettivamente della cura della malaria e della profilassi, è il poter assicurare *che i gameti sono l'anello che mantiene la generazione parassitaria e la rinforza non solo attraverso lo stomaco della zanzara nell'estate, quando la diffusione per l'ospite è resa facilissima, ma durante l'inverno quando manca l'insetto trasmettitore.*

L'indirizzo curativo del malarico durante l'inverno, e conseguentemente la lotta profilattica epidemica colla chinina, *non devono essere guidate dalle recidive febbrili, ma dall'esame del sangue e dalla chininizzazione intensa continua, lunghissima dei semilunari.* Si tratta di impedire la formazione invernale delle semilune e per questo non sono sufficienti le dosi piccole ed intermittenti, ma le *dosi generose, sempre curative continuate per lunghissimo periodo di tempo.* Non è più il caso di pensare alla sterilizzazione frazionata per evitare la assuefazione al rimedio, ma bisogna mirare ad evitare, creando un ambiente fortemente tossico, che avvengano le piccole e non numerose generazioni di parassiti malarici le quali si collegano ininterrottamente attraverso le semilune nuove, fornendo nella stagione propizia, la recidiva preepidemica e la fonte di infezione delle zanzare. Di queste generazioni, che si succedono nel

malarico latente, durante l'inverno sono segni clinici il tumore di milza che non regredisce, la anemia malarica, piccoli malesseri variamente interpretati, sono sicuro indizio le recidive anche di un giorno (febbri da strapazzo) che ogni tanto sopravvengono fugaci, e che si esauriscono anche senza cura specifica.

Nulla di nuovo noi possiamo dire sulla *malaria sperimentale riprodotta*. L'incubazione non è stata diversa tra quella determinata con sangue semilunare e quella da noi e, da molti altri prima di noi, riprodotta coll'inoculazione di sangue schizontico. Se a prima vista le cose sembrava dovessero essere differenti nei riguardi della incubazione, perchè verosimilmente differente doveva essere il ciclo di sviluppo dei gameti e degli schizonti, nella realtà le cose si sono presentate quasi negli stessi termini e il fatto non è di difficile spiegazione. *Basti pensare che è sufficiente che la prima semiluna matura si riproduca perchè tutto ricada nelle condizioni dell'esperimento nel quale si sono inoculati soli schizonti.* Ora tutto fa pensare che le semilune così come sono il prodotto di una graduale e successiva selezione delle forme giovani schizontiche, possano in periodo differente e in maniera successiva e ravvicinata proliferare dando luogo a successive generazioni di schizonti. Divampa naturalmente subito l'infezione non appena le generazioni si sono allineate e raggiungono la carica febbrigena (Bignami).

Un periodo di cui molti autori non hanno tenuto sufficiente conto nella malaria sperimentale, e che corrisponde ad eguale manifestazione della malaria naturalmente contratta (periodo d'invasione), è quello che precede il tipico attacco febbrile, e che è costituito da piccole irregolari elevazioni di temperature che insorgono ad insaputa del paziente, e che si associano a due fatti precocissimi della infezione malarica sperimentale: il tumore di milza palpabile e la rapida modificazione della formula leucocitaria (quale sarà mostrata in una prossima memoria della dott.ssa Corradi).

Nei nostri malati con malaria sperimentale, le recidive differentemente si sono comportate in quelli inoculati con sangue schizontico e con sangue semilunare, sebbene in entrambi i casi la terapia sia sopravvenuta energica ed intensa al primo manifestarsi della sindrome febbrile, associata al reperto positivo del sangue.

Il fatto messo in evidenza dalle nostre ricerche è degno di nota, tanto più che esso è in apparente contradizione con quanto trovano anche recentemente Doerr e Kirchner, nelle malarie sperimentalmente provocate nei paralitici progressivi. Questi autori non ebbero recidive nei malarici sperimentali, curati con la chinina, a dosi non sempre elevate. Meno ottimisti si sono dimostrati Mühlens e Kirschbaum, i quali ebbero su 9 infezioni sperimentali con il plasmodium praecox ben in 5 casi recidive e in quattro di questi si produsse la recidiva più volte ostinatamente a malgrado della cura. Ora a noi sembra che la recidiva ostinata non si produca indifferentemente nei soggetti inoculati, *ma che si produca invece in quelli inoculati con sangue di semilunare, mentre non si produce in quelli inoculati con soli schizonti,* se il trattamento curativo intenso sia precocissimo. Non è inverosimile che nei successivi passaggi Mühlens e Kirschbaum abbiano iniettato sangue con contenuto semilunare, oltre che con contenuto schizontico, tanto più che essi parlano di comparsa di numerose semilune una ventina di giorni dopo l'inoculazione. Nei soggetti di

Doerr invece si trattava sempre di plasmodium vivax; non si parla di gameti, e nelle infezioni con questo parassita neanche Mühlens ebbe ad osservare recidive.

Nel soggetto inoculato con soli schizonti, avviene quello che tante volte abbiamo osservato nei malarici, con malaria naturalmente contratta.

Se i malarici sono curati al primo accesso e con energia essi possono essere totalmente e rapidamente sterilizzati (grafica IV). *Ma se compaiono i gameti, la sterilizzazione avviene facilmente dai parassiti asessuati, con grande difficoltà invece dai gameti e non si riesce che ben difficilmente a prevenire le recidive.* Questa recidività caratteristica specialmente dei semilunari, con malaria naturalmente contratta, e dei malarici sperimentali con inoculazioni di semilune (specie se si confronti alla facile sterilizzabilità degli infettati con soli schizonti), trova giusta luce nella conoscenza che i gameti sono capaci di riprodursi nel circolo sanguigno, e che le recidive avvengono a malgrado della cura chininica, perchè sono proprio i gameti che sfuggono al trattamento specifico comunque intenso. Considerazioni sulla resistenza momentanea di qualche generazione di parassiti asessuati potrebbero aggiungere e chiarire qualche dettaglio, ma lasciamo intatto il grosso del problema.

Noi pensiamo che se pure la dimostrazione morfologica sia ancora mancata, e ne abbiamo detto le ragioni verosimili, la dimostrazione biologica deve oramai essere considerata come data. Io spero che altri con diligenza almeno eguale, voglia controllare le mie ricerche, specie in questo momento in cui la malaria sperimentale è considerata dagli psichiatri come un mezzo terapeutico: moltiplicando le esperienze, resultati concordi positivi coi semilunari e negativi con gli schizontici chininizzati saranno ancora utili conferme a quanto è per me profonda convinzione basata sui fatti.

CONCLUSIONI.

1. Inoculando sangue malarico contenente parassiti di plasmodium praecox, si provoca malaria sperimentale che dal punto di vista parassitario è sempre causata dal pl. praecox. Anche nelle recidive si trova sempre lo stesso parassita.

Non ci è mai capitato di vedere trasformarsi attraverso l'esperimento o nelle recidive una nell'altra le varie specie dei parassiti malarici.

2. Inoculazioni endovenose di sangue semilunare, lungamente chininizzato, sterile da parassiti asessuati, ha provocato l'infezione malarica in soggetti indenni.

3. A titolo di controllo, sangue di soggetti malarici, contenente soli schizonti, e lungamente chininizzati sino alla scomparsa dei parassiti, inoculato a soggetti indenni, non ha determinato l'infezione.

4. Le semilune o gameti di plasmodium praecox sono quindi capaci di proliferare generando parassiti asessuati febbrigeni.

5. Tra le malarie sperimentalmente trasmesse recidivano ostinatamente quelle provocate con inoculazioni di sangue semilunare, sono vinte facilmente quelle provocate da schizonti.

6. Anche gli schizonti che si accompagnano a semilune in circolo scompaiono con difficoltà dopo intensa chininizzazione, mentre facilmente si sterilizza il sangue malarico quando gli schizonti sono soli nel sangue periferico.

7. Questi due fatti, messi in luce per la prima volta, trovano spiegazione nella capacità riproduttiva dei gameti, e nella loro resistenza al rimedio specifico.

BIBLIOGRAFIA.

ASCOLI V. *La Malaria*, 1915.
CALANDRUCCIO. Atti Acc. Gioemia, 1891.
DI MATTEI. Atti Acc. Gioemia, 1891, e Rif. Med., 1891.
DOERR. e KIRSCHNER. Zeitschr. fur Hyg. und Infek., Kran. V, 92, n. 2, 1921.
ELTING. Zeitsch. f. Klin. Med., 1898.
GRASSI B. *Studi di un zoologo sulla malaria*, 1901.
GUALDI e ANTOLISEI. Rif. Med., 1889, e Boll. Accad. Med. di Roma, 1889.
MARCHIAFAVA e BIGNAMI. *L'infezione malarica*, 1902.
MÜHLENS e KIRSBBAUM. Zeitsch. f. Hyg. und Inf. Krank., n. 2, 1921.
NEEB. Rif. in Bull. de l'Inst. Pasteur, 1910, n. 7, 1910.
PONTANO T. Atti della Soc. per gli studi sulla Malaria, vol. XIV, 1913.
ID. Policlinico, Sez. Prat., 1918.
ID. Policlinico, Sez. Medica, 1920.
ID. Archiv für Schiffs und Tropen Hyg., n. 12, 1920.
ROWLEY-LAWSON M. The Journal of exper. Med., 1911.
SCHAUDINN. Arb. aus den Kaiserl. Gesund., 1903.
THAYER, 1898. Lect. on the Mal. Fevers. (Citato in ASCOLI: *Malaria*).

II.

CLINICA DELLE MALATTIE NERVOSE E MENTALI DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA.
Direttore: prof. G. MINGAZZINI.

La reazione dell'oro colloidale e la reazione del mastice nel liquor

per i dottori CARLO DE SANCTIS e DOMENICO PISANI, assistenti.

Il complesso problema delle reazioni colloidali interessa vivamente gli studiosi sia per l'interesse scientifico di indagarne l'oscuro e controverso meccanismo di produzione sia per l'interesse pratico di avere, in queste reazioni, un valido ausilio nella diagnosi differenziale delle malattie organiche del sistema nervoso centrale. Le ricerche sono quindi dirette da una parte a rischiarare questo nuovo capitolo della chimica colloidale, dall'altra a perfezionare le modalità tecniche delle reazioni esistenti, per renderle più facili e meno soggette a cause di errori.

I lavori di comparazione fra i risultati che si ottengono con la reazione dell'oro colloidale di Lange e quelli che si hanno con la reazione della gomma mastice di Emanuel sono diversi ed a noi basta citarne i più importanti.

K. Eskuchen (1) ha notato che la reazione della gomma mastice è meno sensibile della reazione dell'oro colloidale e dà risultati più erronei.

Le stesse conclusioni trassero dall'esame dei risultati ottenuti con le due reazioni Felix Stern e Fritz Poensgen (2). Un altro lavoro, importante per il vasto contributo casistico, è di Albert Keidel e di Joseph Earle Moore (3).

(1) K. ESKUCHEN. *Die Klinische Branchbarkeit der Kolloidreaktionen des Liquor cerebro-spinalis.* Neurologisches Centralblatt, 16 juliet 1918, pag. 482.

(2) F. STERN und F. POENSGEN. *Der West des Mastixreaktion unter den Kolloidreaktionen des Liquor cerebro-spinalis.* Berliner Klinische Wochenschrift, 1920, n. 27.

(3) A. KEIDEL and J. EARLE MOORE. *Comparative results of colloidal mastic and colloidal gold tests.* Archives of Neurology and Psychiatry, août 1921, vol. 6, pag. 163.

Gli AA. trovarono che in 234 casi le due reazioni si comportarono in modo eguale, in 77 casi invece in modo diverso. Ed infatti in 5 casi la reazione della gomma mastice era negativa mentre la reazione dell'oro colloidale dava una curva tipo paralisi progressiva; in 12 casi la reazione della gomma mastice era negativa mentre la reazione dell'oro colloidale dava una curva tipo luetico; in 31 casi la reazione della gomma mastice era 12 volte negativa e 13 volte positiva con curva tipo paralisi progressiva, mentre la reazione dell'oro colloidale dava una curva tipo luetico; in 17 casi la reazione della gomma mastice dava una curva tipo paralisi progressiva, mentre la reazione dell'oro colloidale era negativa. In 108 casi di alterazioni organiche del sistema nervoso centrale le due reazioni non concordavano che in 30 casi.

Come conclusione gli AA. affermano che con la reazione della gomma mastice si hanno, nelle affezioni non luetiche del sistema nervoso, curve tipo paralisi progressiva più che con la reazione dell'oro colloidale. Gli AA. però dànno la loro preferenza alla reazione della gomma mastice per la difficoltà della reazione dell'oro colloidale.

Un ultimo, recente lavoro, è di A. Sardelli e di E. Rennella (1), i quali hanno esaminato, in uno studio comparativo sul liquidó cefalo-rachidiano di 130 malati, le tre principali reazioni colloidali: la reazione dell'oro di Lange, la reazione della gomma mastice di Emanuel e la reazione del benzoino colloidale di Guillain, Léchelle e Laroche. Gli AA. hanno anch'essi trovato che la reazione dell'oro colloidale è sempre più sensibile delle altre reazioni colloidali e concorda generalmente con la R. W. Riguardo alla reazione della gomma mastice essi dicono ch'è meno sensibile e che dà curve meno specifiche. Per la reazione di Lange gli AA. hanno usato la tecnica di Miller, Brush, Hammers et Fellaw e per la reazione della gomma mastice la tecnica di Emanuel e la modificazione di Iacobstahl e Kafka.

Del pari gli AA. testè citati hanno usato per la reazione della gomma mastice la tecnica di Emanuel e la modificazione di Iacobstahl e Kafka. Non c'è ancora alcun lavoro sull'importante modificazione che ha apportato alla reazione del mastice il dott. Goebel (2) della clinica neuropatologica di Amburgo, modificazione che rende estremamente semplice la tecnica, sì da rendere la reazione degna di una maggiore diffusione. Allo scopo di osservare sperimentalmente se questo nuovo metodo sia superiore ai precedenti lo abbiamo applicato parallelamente alla reazione di Lange, usando per la preparazione della soluzione dell'oro colloidale la tecnica di Eicke con un'opportuna modificazione di Pietravalle, nell'esame metodico di oltre duecento liquor, prelevati da individui affetti da malattie del sistema nervoso.

Prima di analizzare i risultati ottenuti crediamo opportuno esporre dettagliatamente la tecnica adoperata per eseguire le due reazioni.

Tecnica della reazione della gomma mastice secondo Goebel. — Per eseguire la reazione occorrono:

a) una soluzione di gomma mastice in alcool assoluto al 10 % (soluzione

---

(1) A. SORDELLI et E. RENNELLA. *Réactions colloïdales du liquide céphalo-rachidien.* Comptes-Rendus des Séances de la Société de Biologie, n. 28, pag. 687, Paris.

(2) W. GOEBEL. *Ueber neue Erfahrungen mit einer ergänzten und inneder vereinfochten Mastix Reaction*, M. Mediz. Woch., n. 30, 29 juli 1921.

madre), la quale deve essere tenuta in vetro scuro e si conserva indefinitivamente;

b) ogni qualvolta si deve esaminare un liquor si prepara « una soluzione di uso » con 1 cmc. della soluzione madre mescolato a 9 cmc. di alcool assoluto, a cui si aggiungono 40 cmc. di acqua bidistillata, preparata di recente: questa « soluzione di uso » deve essere fatta in un minuto circa e, prima di usarla, deve essere lasciata a sedimentare per mezz'ora.

È necessario inoltre per eseguire la reazione una soluzione di cloruro di sodio al 0,8 %, delle provette di buona vetreria e delle pipette graduate. Tutto il materiale che si usa deve essere ben lavatò con acqua distillata.

La reazione si esegue mettendo un cmc. della soluzione di cloruro di sodio in sei provette; si aggiunge poi nella prima provetta 1 cmc. del liquor da esaminare e si agita; si prende quindi 1 cmc. di questa soluzione e si versa nella seconda provetta; dopo aver agitato 1 cmc. di questa nuova soluzione si versa

FIG. 1. — Curve della reazione del mastice.

nella terza provetta e così di seguito fino alla sesta provetta. Un cmc. dell'ultima provetta si elimina.

Fatte queste diverse diluizioni del liquor, da 1/2 ad 1/64, si versa in tutte le provette 1 cmc. della sospensione d'uso di gomma mastice.

Infine si prepara una provetta-controllo, mescolando 1 cmc. della soluzione di cloruro di sodio con 1 cmc. della sospensione della gomma mastice.

Si scuotono uniformemente per mezz'ora circa tutte le provette.

Dopo 12-24 ore si osservano i risultati, notando se vi sono flocculazioni (+, + +, + + +), se vi è reazione subpositiva (±) o se vi sono gradi di intorbidamento (To, To_1, To_2, To_3, To_4). I gradi di intorbidamento si notano comparando la miscela delle provette, in cui non vi è stata reazione positiva o subpositiva, con la miscela della provetta-controllo.

Si intende una reazione positiva quando la resina floccula completamente nel fondo della provetta e si distinguono (secondo Iacobstahl e Kafka) tre gradi

di flocculazione (+, + +, + + +); si ha, infine, una reazione subpositiva (±), quando si nota una debole flocculazione in fondo alla provetta e si ha intorbidamento della soluzione soprastante.

Secondo Goebel la paralisi progressiva dà il massimo di flocculazione nella prima provetta (diluizione ad 1/4); la *tabes* il massimo di flocculazione nella seconda provetta (diluizione ad 1/4); la *lues cerebri* il massimo di flocculazione nella terza provetta (diluizione ad 1/8). Goebel aggiunge che vi è anche una curva di tabo-paralisi caratterizzata da una flocculazione lieve nella diluizione ad 1/2 e da una forte flocculazione nella diluizione ad 1/4.

Segnando sulle ascisse le diluizioni crescenti del liquor e sulle ordinate le modificazioni della sospensione di mastice si possono mettere in rapporto la flocculazione e le diluizioni del liquor.

Dall'esame delle curve si rileva come sia possibile differenziare nettamente la paralisi progressiva dalle altre malattie luetiche del sistema nervoso centrale. Il dott. Goebel nella sua importante comunicazione non parla delle curve che dànno le malattie non luetiche del sistema nervoso centrale. Però dato che l'innovazione apportata dall'A. alla rezione del mastice è lo spostamento della serie delle diluizioni del liquor verso sinistra (da 1/4 ad 1/2), si intende che con questo, come con gli altri metodi antichi (tecnica di Emanuel o modificazione di Iacobstahl e Kafka), le malattie non luetiche dovrebbero dare curve nelle diluizioni maggiori (da 1/16 ad 1/64).

Tecnica della reazione dell'oro colloidale. — Per la preparazione del reattivo abbiamo eseguito la tecnica di Pietravalle, ch'è una modificazione, come già si è accennato di quella di Eicke.

È indispensabile usare preparati chimici purissimi ed acqua bidistillata. preparata di fresco.

Ciò premesso si allestiscono:

1) una soluzione di cloruro di oro al 1 %;
2) una soluzione di carbonato potassico al 2 %;
3) una soluzione di glucosio al 0,5 %.

In un matraccio di buon vetro, ben pulito ed asciutto, si pongono cmc. 100 di acqua bidistillata cui si aggiungono 1 cmc. di soluzione di cloruro d'oro e 1 cmc. della soluzione di carbonato potassico. Indi si pone al fuoco. Quando il liquido comincia a bollire si aggiungono *lentamente, goccia a goccia* 1 o 2 cmc. della soluzione di glucosio. La quantità del glucosio da aggiungere è variabile perchè il suo potere riducente non è costante.

Dopo qualche minuto di ebollizione comincia ad apparire una colorazione rosea che gradatamente si accentua fino a prendere un bel tono rosso-porpora caratteristico della sospensione colloidale di oro. Essa è liquido perfettamente limpido e trasparente di colorito rosso porpora brillante con una lievissima fluorescenza in giallo. Tutte le soluzioni torbide, a tonalità violacea o intensamente fluorescenti sono inservibili.

Procedimento della reazione. — Disposte in un portaprovette 12 provette ben pulite si fa una diluizione progressiva del liquor in esame in una soluzione di cloruro di sodio al 0,4 % nelle seguenti maniere:

1) Nella prima provetta si pongono cmc. 1,8 della soluzione di cloruro di sodio e nelle successive undici cmc. 1 della medesima soluzione.

2) Con una pipetta graduata al % si diluiscono cmc. 0,2 del liquido spi-

nale in esame nella 1ª provetta, indi, dopo aver mescolato, si passa 1 cmc. del miscuglio nella 2ª provetta; mescolato accuratamente si ripete il passaggio nella 3ª e così successivamente fino alla 11ª. La 12ª resta per controllo. Si avranno così nelle varie provette una diluizione del *Liquor* progressiva e precisamente nei seguenti titoli: 1 : 10, 1 : 20, 1 : 40, 1 : 80, 1 : 160, 1 : 320, 1 : 640, 1 : 1250, 1 : 2500, 1 : 5000, 1 : 10000;

3) In ogni provetta si aggiungono cmc. 5 del reattivo. Si agita accuratamente scuotendo ogni provetta lo stesso numero di volte.

Lettura dei resultati. — Già pochi minuti dopo aver aggiunto il reattivo chi è esercitato può apprezzare l'inizio della flocculazione dell'oro colloidale che si manifesta con il cambiamento del colore. Tuttavia i risultati debbono leggersi almeno dopo 12 ore, poichè per lo più dopo questo tempo i cambiamenti di colore sono stabilizzati: meglio tuttavia è leggere i risultati dopo 14 ore facendo rimanere le provette a temperatura ambiente.

Com'è noto, nei casi di reazione positiva, il colore rosso dei liquidi contenuti nelle provette viene a cambiare e cambia per così dire in triplice senso: esso *vira* dal rosso, attraverso il rosso violaceo e il viola, fino al bleu; si decolora divenendo rosa o bleu pallido fino a divenire completamente incolore; e anche leggermente intorbida. La flocculazione dell'oro può essere quindi variamente intensa: nei gradi meno intensi prevale il viraggio del colore, nei più intensi invece la decolorazione. Quindi per quanto riguarda l'intensità del grado di flocculazione si sogliono distinguere varie nuances di colore. Lange distingue 7 gradi, gli americani, per es., Miller e Levis 5: noi abbiamo distinto 6 gradi: i primi due sono rappresentati da tinte sulle quali prevale il rosso, nei secondi due prevale il bleu e nei terzi due la decolorazione: consideriamo cioè il rosso violetta ed il lilla, il viola e il bleu, lo scoloramento parziale (rosa o bleu pallido) e lo scoloramento totale. Notiamo reazioni debolmente positive (+), nettamente positive (+ +), intensamente positive (+ + +). Oltre al grado della flocculazione è importante notare la situazione del suo massimo nella serie delle diluizioni: esso può trovarsi nelle provette di sinistra (1 : 10-1-80) nelle provette di mezzo (1 : 40-1 : 160), nelle provette di destra (1 : 320-1 : 10000) (*Veschiebuns nach sechts - veschiebuns nach links,* secondo Lange).

Si può esprimere graficamente questo comportamento notando sull'asse delle ascisse le diluizioni progressive del liquor e su quello delle ordinate le reazioni del colore: Si hanno quindi, sempre secondo Lange, tre tipi di curve:

1) con massimo della precipitazione nelle diluizioni minime — curva tipo paralitico;

2) con massimo della precipitazione nelle diluizioni medie — curva tipo luetico;

3) con massimo della precipitazione nelle diluizioni massime — curve tipo meningitico.

Dopo l'esposizione dei metodi usati per applicare le due reazioni possiamo analizzarne i risultati ottenuti.

Noi abbiamo sintetizzato i risultati in tre tabelle. Nella prima tabella abbiamo incluso tutte le malattie non luetiche del sistema nervoso a reazione negativa e positiva, nella seconda tabella i risultati ottenuti nell'esame del liquor di 30 paralitici, nella terza tabella abbiamo messo assieme, dato il poco numero

dei casi, i risultati ottenuti nell'esame di 5 liquor di tabici e di 10 liquor prelevati da individui o eredo-luetici o affetti da varie forme di sifilide cerebro-spinale.

Nei casi positivi abbiamo segnato nelle tabelle le diluizioni ove abbiamo ottenuto il massimo di flocculazione cercando di comparare i risultati quantunque, data la diversità delle curve, questi risultati non siano esattamente comparabili. Infatti mentre per questo nuovo metodo della reazione della gomma mastice la diluizione ove si ha avuto il massimo di flocculazione è di capitale importanza, caratterizzando essa le diverse curve, per la reazione dell'oro colloidale l'importanza della diluizione, ove si ha il massimo di flocculazione, è subordinata ai gradi varii di scoloramento che si ottengono.

Prima di comparare i risultati ottenuti con le due reazioni dobbiamo avvertire di non aver tenuto conto dei lievi gradi di intorbidamento che si ottengono con la reazione del mastice e dei lievi gradi di scoloramento che si hanno con la reazione dell'oro colloidale, perchè questi lievi gradi di positività dipendono dalla varia sensibilità dei reagenti.

Fig. 2. — Curve della reazione di Lange:
1 tipo meningitico;
2 tipo paratifico;
3 tipo luetico.

Esaminando la tabella 1 si nota che le due reazioni concordano perfettamente.

Nell'esame infatti di 157 liquor, prelevati da individui affetti da malattie non luetiche nel sistema nervoso centrale, le due reazioni sono state positive in soli 11 casi; e specificando:

in quattro casi di tumori cerebrali;
in due casi di meningite tubercolare;
in un caso di meningite da compressione;
in un caso di meningite purulenta;
in due casi di tubercolomi cerebrali;
ed in un caso di sclerosi a piastre.

Le curve ottenute però non concordano nelle due reazioni e le esaminiamo separatamente.

All'esame delle curve ottenute con la reazione del mastice si nota che in soli tre casi si è avuto il massimo di flocculazione a destra, cioè nelle tre ultime diluizioni (1/16, 1/32, 1/64), in un caso di meningite tubercolare, in un caso di meningite da compressione ed in un caso di meningite purulenta cerebri.

TABELLA I. — *Malattie non luetiche del sistema nervoso.*

N°. dei casi	DIAGNOSI CLINICA	R. W. nel sangue e nel liquor	Reazione del mastice	Reazione dell'oro colloidale	OSSERVAZIONI
1	Psicosi ipocondriaca . . .	negativa	negativa	negativa	—
2	Malattia di Alzheimer . .	negativa	negativa	negativa	—
6	Frenastenia cerebro-patica	negativa	negativa	negativa	—
10	Demenza senile	negativa	negativa	negativa	—
6	Demenza precoce	negativa	negativa	negativa	—
2	Sindrome isterica	negativa	negativa	negativa	—
5	Cefalea permanens . . .	negativa	negativa	negativa	—
2	Neuritis ischiadica . . .	negativa	negativa	negativa	—
8	Emicrania	negativa	negativa	negativa	—
3	Alcoolismo acuto	negativa	negativa	negativa	—
1	Demenza encefalo-malacica	negativa	negativa	negativa	—
1	Paralisi bulbare acuta (in alcoolista).	negativa	negativa	negativa	—
2	Malattia di Friedreich . .	negativa	negativa	negativa	—
2	Mastoiditis con lieve risentimento meningeale.	negativa	negativa	negativa	—
9	Encefalite letargica cronica.	3 casi con R. W. +++ nel sangue	negativa	negativa	—
15	Epilessia volgare	2 casi con R. W. +++ nel sangue	negativa	negativa	—
60	Meningite sierosa	negativa	negativa	negativa	—
10	Pseudo paralisi alcoolica.	2 casi con R. W. ++ nel sangue	negativa	negativa	1 caso controllato necroscopicamente
1	Gliosis medullae	negativa	negativa	negativa	—
1	Tubercoloma cerebelli sin.	negativa	1/4	1/80	controllato all'autopsia
1	Tubercoloma fossa cranica media.	R. W. +++ nel sangue	1/8	1/40 1/80 1/160 1/320	controllato all'autopsia
1	Tumor sellae	negativa	1/8	1/40 1/80 1/160 1/320	—
1	Tumor lobi temporalis temporalis dexteri.	negativa	1/8 1/16	1/60 1/320 1/640	controllato all'autopsia
1	Tumor cerebelli dexteri .	R. W. +++ nel sangue	1/8	1/10 1/20 1/40 1/80	controllato all'autopsia
1	Tumor cerebelli sin. . . .	negativa	1/8	1/10 1/20 1/40	controllato all'autopsia
1	Meningite tubercolare . .	negativa	1/4 1/8	1/160 1/320 1/640	—
1	Meningite tubercolare . .	R. W. +++ nel sangue	1/16 1/32	1/40 1/80 1/160 1/320	—
1	Meningite da compressione (da spondilite tubercolare).	R. W. +++ nel sangue	reaz. subpositiva 1/32 1/64	1/640 1/1250 1/2500 1/5000	—
1	Meningitis purulenta cerebri.	negativa	1/16 1/32 1/64	1/10 1/20 1/40 1/80 1/160	controllato all'autopsia
1	Sclerosi a piastre	negativa	reaz. subpositiva 1/2	1/40 1/80 1/160	—

Si è ottenuto inoltre una curva tipo paralisi progressiva in un caso di sclerosi a piastre (reazione subpositiva);

due curve tipo tabe in un caso di tubercoloma del cervelletto sinistro ed in un caso di meningite tubercolare;

5 curve tipo lues cerebri nei 4 casi di tumori cerebrali ed in un caso di tubercoloma della fossa cranica media.

La reazione dell'oro colloidale nell'unico caso di sclerosi a piastre diede curva di lues, ma in altri casi esaminati con la goldsol dette curva di paralisi, perciò possiamo confermare quanto si ammette da altri AA., cioè che la reazione dell'oro colloidale reagisce positivamente nella sclerosi multipla per lo più con curve di paralisi.

Date le ultime ricerche sull'etiologia della sclerosi a piastre (malattia infettiva) non può sfuggire ad alcuno il significato che viene ad assumere questa singolare analogia di comportamento dei sieri di malati di paralisi progressiva e di sclerosi a piastre.

Nei tumori cerebrali la goldsol reaktion è stata positiva con curve non caratteristiche, e che si avvicinavano a quella della sifilide cerebrale, con tendenza però ad estendersi verso destra.

Fig. 3. — Curve di paralisi con la reazione del mastice.

Nelle meningiti tubercolari quando la reazione è positiva la curva è accusata da una tendenza allo spostamento verso destra. Il massimo del « Verschiebung nach rechts » lo abbiamo avuto in un caso di meningite da compressione (da spondilite tubercolare).

Si può da questi risultati dedurre che le due reazioni colloidali non hanno alcun valore per diagnosi differenziale fra le malattie luetiche e le malattie non luetiche del sistema nervoso centrale.

È da osservarsi inoltre come le curve più frequenti date dalle malattie non luetiche siano curve tipo lues cerebri; e come le curve meno frequenti sono le curve a tipo paralitico, che dai nostri risultati fu data solo dalla sclerosi a piastre. È necessario porre in evidenza come le due reazioni siano state negative in 10 casi di pseudo-paralisi alcoolica, risultato importante che ci permette di affermare che con le reazioni colloidali si può avere un criterio sicuro per differenziare rapidamente la paralisi generale da queste forme di pseudo-paralisi.

Analizziamo adesso i risultati della tabella II. L'accordo fra le due reazioni è stato completo, si sono cioè avuti nell'esame di 30 liquor di paralitici 30 risultati nettamente positivi con curve a tipo paralitico.

Le due reazioni peraltro non concordano nell'intensità di dette curve (fattore quantitativo). Con la mastice-reazione si sono avute sempre curve caratterizzate dal massimo di flocculazione alla diluizione a 1/2. Le curve ottenute sono diverse (figura 3) per la intensità della flocculazione. Dalle curve nelle quali la flocculazione si ha solo nella diluizione a 1/2 si giunse alle curve dove la flocculazione si estende fino all'ultima diluizione.

L'intensità della reazione è, in genere, in rapporto con la gravità della forma clinica.

Nella paralisi progressiva con la reazione dell'oro abbiamo riscontrato la curva tipo in 4 casi: in essi si ebbe lo scoloramento totale per lo più nelle diluizioni 1:10-1:40: una sola volta si estendeva fino a 1:320. Sette di questi casi hanno avuto la conferma di un classico reperto istologico. Tutti erano chiari nella sintomatologia clinica e in quasi tutti era al completo la sindrome

FIG. 4. — Curve di paralisi con la reazione di Lange.

sierologica delle 4 reazioni. Infatti solmente in due la citodiagnosi era negativa. Ma in esami precedenti era stata positiva.

In altri casi la curva della paralisi si presentava del pari caratteristica come andamento in quantochè il massimo della flocculazione si accusava nelle concentrazioni maggiori; però ivi la decolorazione del goldsol non era totale, ma solo parziale, persisteva cioè una pallida tinta bleu o rosa. Tra questi vi erano casi con tipica sindrome sierologica e con spiccata pleiocitosi. In 5 casi si ebbe una curva meno caratteristica, mista cioè con quella della lues: reazione cioè intensa con sfioccamenti gravi, ma con uno spostamento dell'apice della curva verso le diluizioni mediane (Ausakse).

Due casi per es. presentavano uno scoloramento parziale 1:10-1:40 e totale in 1:80-1:160 e 1:80-1:640; un altro era bleu in 1:10 e parzialmente scolorato in 1:20-1:40. Un quarto caso presentava una curva con un netto massimo in 1:80-1:320 mentre a 1:10-1:40 era viola: all'autopsia fu confermata la paralisi progressiva, tuttavia clinicamente il caso era atipico, perchè a decorso stazionario, con lunghe remissioni e quando fu praticata la reazione di Lange presentava anche Wassermann-liquor negativa e citodiagnosi negativa.

TABELLA N. 2.

Numero progressivo	DIAGNOSI CLINICA		Reazione Wassermann nel sangue	Reazione Wassermann nel liquor	Reazione della gomma mastice (diluizioni ove si è avuto flocculazione massima)	Reazione dell'oro colloidale (diluizioni ove si è avuto flocculazione massima)	*Osservazioni*
1	Paralisi progressiva		+++	+++	1/2-1/4	1/10-1/20-1/40	
2	id.	id.	+++	+++	1/2-1/4-1/8	1/10-1/20-1/40-1/80	**Controllato all'autopsia**
3	id.	id.	+++	+++	1/2-1/4-1/8-1/16-1/32-1/64	1/10-1/20-1/40-1/80	**Idem**
4	id.	id.	+++	+++	1/2-1/4-1/8-1/16-1/32	1/10-1/20-1/40	
5	id.	id.	+++	+++	1/2-1/4	1/10-1/20-1/40	
6	id.	id.	+++	**negativa**	1/2-1/4-1/8-1/16-1/32-1/64	1/10-1/20-1/40-1/80	
7	id.	id.	+++	+++	1/2-1/4-1/8-1/16-1/32	1/10-1/20-1/40-1/80-1/160-1/320	
8	id.	id.	+++	+++	1/2-1/4-1/8	1/10-1/20-1/40	
9	id.	id.	+++	+++	1/2-1/4-1/8-1/16-1/32-1/64	1/10-1/20-1/40-1/80	
10	Paralisi progressiva infanto-giovanile		+++	+++	1/2-1/4-1/8-1/16	1/20-1/40-1/80-1/160	
11	Paralisi progressiva		+++	+++	1/2-1/4	1/10-1/20-1/40	**Controllato all'autopsia**
12	id.	id.	+++	+++	1/2	1/10-1/20-1/40-1/80-1/160	**Idem**
13	id.	id.	+++	**negativa**	1/2	1/10-1/20-1/40-1/80-1/160-1/320	**Idem**
14	id.	id.	+++	+++	1/2-1/4	1/10-1/20-1/40-1/80-1/160-1/320	
15	id.	id.	+++	+++	1/2-1/4-1/8-1/16-1/32-1/64	1/10-1/20-1/40-1/80-1/160	
16	id.	id.	+++	+++	1/2-1/4-1/8	1/10-1/20-1/40	
17	id.	id.	+++	+++	1/2-1/4-1/8	1/10-1/20-1/40	
18	id.	id.	+++	+++	1/2-1/4-1/8-1/16	1/10-1/20-1/40-1/80	
19	id.	id.	+++	+++	1/2	1/10-1/20	
20	id.	id.	+++	+++	1/2-1/4	1/10-1/20-1/40-1/80-1/160	
21	id.	id.	+++	**negativa**	1/2	1/10-1/20-1/40	**Controllato all'autopsia**
22	id.	id.	+++	+++	1/2-1/4-1/8-1/16-1/32-1/64	1/10-1/20-1/40-1/80-1/160	**Idem**
23	id.	id.	+++	+++	1/2-1/4	1/10-1/20-1/40	
24	id.	id.	+++	+++	1/2-1/4-1/8	1/10-1/20-1/40-1/80	
25	id.	id.	+++	+++	1/2-1/4-1/8-1/16	1/10-1/20-1/40-1/80	
26	id.	id.	+++	+++	1/2-1/4	1/10-1/20-1/40	
27	id.	id.	+++	+++	1/2-1/4-1/8	1/10-1/20-1/40-1/80-1/160	
28	id.	id.	+++	+++	1/2-1/4-1/8-1/16	1/10-1/80-1/160	
29	id.	id.	+++	+++	1/2-1/4	1/10-1/20	
30	id.	id.	+++	**negativa**	1/2-1/4-1/8-1/16	1/10-1/20-1/40	

Così pure importante a segnalarsi è il quinto caso dove la W. R. liquor e la citodiagnosi già precedentemente positive, furono negative e la Lange diede una curva di intensa reazione ma atipica. Anche la sintomatologia clinica però era tutt'altro che tipica di una paralisi progressiva. Un ultimo caso a curva atipica riguarda un paziente affetto da (probabile) paralisi infanto-giovanile.

In conclusione nella paralisi progressiva la reazione di Lange ci ha risposto con *esito costantemente* positivo; il grado di flocculazione è stato sempre *intensissimo* nella maggioranza dei casi raggiungendo la decolorazione totale. Le curve atipiche arieggianti a quelle della lues si sono verificate solo in un numero esiguo di casi, già atipici per sintomatologia clinica e sierologia. Va no-

tato tuttavia che se in questi casi lo sfioccamento massimo si è determinato nelle diluizioni medie l'alterazione di colore era profonda anche nelle diluizioni minime raggiungendo il II grado (viola-bleu). Noi abbiamo trovato una certa coincidenza tra tipicità e intensità della reazione e gravità della forma clinica. Le forme a decorso lento a lunghe remittenze ci hanno dato reazioni meno intense e curve atipiche. Tuttavia ciò malgrado non crediamo che si possa trarre un criterio pronostico dal tipo della reazione. È noto del resto che anche altri reperti serologici, per es. la citodiagnosi, possono presentare variazioni profonde, senza che per altro si possa essere autorizzati a mitigare il pronostico da un alterarsi del reperto citologico. Per lo più i casi di curva tipica hanno corrispondentemente presentato reazioni di globulina e pleiocitosi intensamente positive, ma non sempre. Possiamo perciò affermare che non esiste uno stretto parallelismo tra reazione di Lange ed aumento della globulina e della pleiocitosi.

Nella tabella III noi osserviamo che le due reazioni in linea generale concordano, specie nella lues cerebri, poichè per la tabe la goldsol non ha curva specifica. L'unico caso in cui la reazione dell'oro fu negativa si può attribuirlo ad errori di tecnica, tanto facili con la reazione dell'oro colloidale.

Con la mastice-reazione noi abbiamo ottenuto nell'esame di cinque liquor di tabici tre curve tipo-tabe (massima flocculazione nella diluizione ad 1/4), e due curve tipo paralisi. In questi due casi si è avuto flocculazione di primo grado (+) nella diluizione ad 1/2.

Nei dieci casi di lues e di heredo-lues esaminati abbiamo ottenuto in 7 casi curve di lues tipiche (massimo di flocculazione alla diluizione 1/8).

Abbiamo avuto spostamento della curva a sinistra, in un caso di meningomielite luetica, con massimo di flocculazione alla diluizione ad 1/2, cioè con curva di tabe.

Si è ottenuto spostamento della curva a destra in due casi. In un caso di meningite basilare luetica, sottoposta ad intensa cura mercuriale ed in via di guarigione, si è avuto il massimo di flocculazione alla diluizione 1/16. L'altro liquor era di un soggetto affetto da idrocefalo eredo-luetico: in questo si è avuto il massimo di flocculazione nella diluizione ad 1/32.

Di grande importanza sono un caso di eredo-lues con reazioni colloidali positive e con tutte le altre reazioni (globulina, linfocitosi, iperalbuminosi) negative; ed un caso di lieve neurite ottica, in cui (del pari), pur essendo tutte le varie ricerche negative (tranne la R. W. + + + nel sangue, non v'era alcun segno dell'affezione luetica) le due reazioni colloidali davano curve di lues. Questi due esempi dimostrano la squisita sensibilità di siffatte reazioni e la loro specificità per le affezioni luetiche del sistema nervoso, in quanto esse si appalesano anche con lesioni minime ed iniziali dell'infezione. Con la reazione dell'oro colloidale si sono avuti positivi quattro casi di tabe, tra i cinque liquor di tabici esaminati.

In realtà sono troppo pochi per trarre conclusioni attendibili. Per quanto ci permette tale limitata esperienza possiamo dire con Jäger e Goldstein, Eskuchen e Flesch, Stern e Ponsgen e Kafka che la curva della tabes con l'oro colloidale non è caratteristica. Infatti in un caso fu netta curva di paralisi con scoloramento totale in 1:10-1:40, in un secondo fu tipica di lues con un mas-

simo in 1:80-1:640 giungendo per altro al cambiamento di colore solo fino al viola; in altri due si ebbe una curva di paralisi atipica con scoloramento parziale in 1: 20-1: 40 e biraggio al viola in 1: 10.

In un caso poi l'*esito* fu negativo:

Bisogna inoltre por mente all'influenza delle cure antiluetiche: noi non abbiamo fatto una particolare indagine su questo punto. È noto tuttavia come sotto l'influenza delle cure specifiche si modifichi facilmente il reperto citologico del liquor e per esperienza di altri ricercatori, tra gli altri Stern e Pönsgen, possiamo dire che anche la reazione dell'oro risente nettamente delle modificazioni cliniche indotte nel liquor dalla terapia mercuriale e salvarsanica.

Noi abbiamo infine esaminato i liquidi cerebro-spinali appartenenti ad individui affetti da varie forme cliniche di lues cerebrale. Di grande importanza

TABELLA N. 3.

Comparazione dei risultati ottenuti nella tabe e nella lues cerebri, mediante le due reazioni nel liquor.

Num. progr.	DIAGNOSI CLINICA	Reazione Wassermann		R. del mastice (Goebel) (diluizione ove si è avuto il massimo di flocculazione)	R. dell'oro colloidale diluizione ove si è avuto il massimo di flocculazione)	Osservazioni
		nel sangue	nel liquor			
1	Tabes cerebro-spinalis	+ + +	+ + +	1/2	1/10-1/20-1/40	
2	Tabes dorsalis	+ + +	+ + +	1/4	1/86-1/160-1/320-1/540	
3	Tabes (Atrophia opticorum) . .	+ + +	negativa	1/4-1/8	1/40-1/20	
4	Tabes cerebro-spinalis	+ + +	+ + +	1/4	1/20-1/40-1/80	
5	Tabes cerebro-spinalis	+ + +	negativa	1/2	negativa	
6	Meningitis basilaris luetica . .	+ + +	negativa	1/8	1/40-1/80-1/160-1/320-1/640	
7	Lues cerebro-spinalis	+ + +	+ + +	1/8	1/40-1/80-1/160	
8	Meningo-mielite luetica	+ + +	+ + +	1/4	1/80-1/160-1/320-1/640	
9	Idrocefalo eredo-luetico	+ + +	negativa	1/32	1/80-1/160 1/320	
10	Neuritis optica luetica	+ + +	negativa	1/8	1/80-1/160-1/320	
11	Lues cerebri	+ + +	negativa	1/8	1/10-1/20-1/40-1/80-1/160	
12	Heredo-lues	+ + +	negativa	1/8	1/160-1/320	
13	Meningitis basilaris luetica . .	+ + +	negativa	1/8	1/160-1/320	
14	Meningitis basilaris luetica . .	+ + +	+ + +	1/8	1/320-1/640-1/1250	
15	Lues cerebro-spinalis	+ + +	negativa	1/8	1/80-1/160-1/320-1/640	

sarebbe il comportamento della reazione di Lange nelle varie forme cliniche di sifilide cerebrale, perchè in tali casi la Wassermann riesce per oltre la metà dei casi negativa sul liquor. Il metodo dell'« Auswertug » secondo Hoffmann ed Hoessli dovrebbe risolvere la questione, poichè il liquor dei luetici, se esaminato ad alte concentrazioni, reagisce sempre positivamente. Però non tutti gli autori confermano i dati di Hoffmann e in ogni modo la difficoltà di ottenere grandi quantità di liquido cerebro-spinale necessario per eseguire la reazione a titolazioni crescenti debbono far sempre preferire l'esame con la goldsol o con la mastice.

Nei casi da noi esaminati che furono 10 tutti reagirono positivamente, mentre di questi solo in tre anche la Wassermann era riuscita positiva nel liquor.

L'intensità della reazione è stata sempre media, cioè con massimi raggiungenti il viola-bleu; solo in un caso la curva ebbe un andamento a tipo paralitico però con alterazione di colore solo fino al viola.

In tutti gli altri si ebbe una curva costante con massimo dell'alterazione del colore in 1:40 o 1:80-1:320-1:640; ed una curva di tipo luetico secondo Lange. Qualche volta una lieve sfumatura verso il violetto si è verificata anche nelle prime due o tre provette ma l'andamento generale della curva fu quello sopradetto.

Dal nostro lavoro di comparazione si può dedurre che le reazioni all'oro colloidale ed alla gomma mastice per la loro sensibilità, per la semplicità di esecuzione, per la scarsa quantità di liquor che richiedono, per le minori cause di errori rispetto alla reazione di Wassermann, hanno un indiscutibile valore pratico.

L'esito negativo di queste due reazioni colloidali esclude assolutamente (qualche raro caso negativo si deve riferire ad errori di tecnica) un'affezione luetica o metaluetica del sistema nervoso centrale.

Nelle malattie luetiche del sistema nervoso centrale le due reazioni reagiscono positivamente ma però hanno un diverso comportamento. La reazione del mastice ha tre curve specifiche: una per la paralisi, una per la tabe ed una per la lues cerebri. Dai risultati si è visto che una vera specificità di curva si ha soltanto per la paralisi progressiva, mentre le curve della tabe e della lues cerebri sono meno costanti. La reazione dell'oro colloidale ha una curva per la paralisi ed una curva per la lues cerebri, per la tabe non ha curva tipica, perchè ripete a volte quella della lues cerebri o talvolta quella della paralisi.

Le due reazioni possono però essere positive in alcuni casi di tumori cerebrali, nelle meningiti non luetiche (tubercolari, da compressione, ecc.) e nella sclerosi multipla.

Raramente nei tumori cerebrali e nelle meningiti non luetiche le due reazioni danno curve nelle diluizioni a destra, nella maggior parte dei casi dànno curve di lues cerebri e di tabe. La sclerosi a piastre dà quasi sempre curve di paralisi progressiva.

Come conclusione al lavoro di comparazione fra le due reazioni colloidali possiamo affermare che la reazione della gomma-mastice (metodo Goebel) ha il vantaggio di una maggiore semplicità di esecuzione, di minori cause di errori e di un minor costo dei reagenti, sicchè rappresenta, secondo la nostra esperienza, la reazione colloidale da preferire nelle ricerche di laboratorio.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. VITTORIO ASCOLI

Anafilassi ed Antianafilassi.

Rivista sintetica per il dott. ENRICO TRENTI, assistente.

Il concetto di anafilassi sorto nel laboratorio da una attenta osservazione di fatti, sarebbe forse rimasto espressione e fondamento di numerosi lavori di puro interesse teorico, se strette analogie fra quanto si poteva sperimentalmente produrre negli animali e quanto si verificava nella patologia umana, non avessero fatto intravvedere da una parte la possibilità di penetrare più addentro nella comprensione di fenomeni morbosi; dall'altra la speranza di avere nuove armi nella lotta contro la malattia. La sieroterapia, in brevissimo volger di tempo largamente e con entusiasmo applicata, sia a scopo preventivo che curativo, mostrava a volte pericoli financo mortali; ed ecco dal laboratorio giungere una nuova luce che permette di interpretare ogni fenomeno nella sua manifestazione, se non ancora nella sua essenza, ed addita la via per evitarlo quando possa essere di danno, insegna a provocarlo quando possa essere utile. Anafilassi ed antianafilassi dominano quindi nelle manifestazioni di una intensa attività scientifica e le ricerche sperimentali da un lato, le osservazioni cliniche dall'altro, aprono nello studio delle malattie un nuovo capitolo che se in alcuni punti ancora appare incompleto ed oscuro, fa però pensare e sperare che possa in un tempo non lontano segnare una nuova e salda conquista nella più esatta e più intima comprensione di fenomeni morbosi; costituire una nuova arma vittoriosa nella lotta contro di essi.

ANAFILASSI.

Se il concetto di anafilassi fu emesso per la prima volta nel 1902 da Richet, non mancano osservazioni precedenti che dimostrano come i fatti sui quali Richet potè formulare tale concetto fossero stati già da altri notati, ma senza che ad essi venisse conferita importanza, e senza che ne fosse tentata una qualche interpretazione, quantunque essi fossero rilevati da osservatori e sperimentatori non comuni. Così nel 1839 Magendie aveva notato come i conigli che avevano sopportato senza presentare alcun disturbo una iniezione di albumina, morivano rapidamente se ad essi, dopo qualche giorno, veniva ripetuta una seconda iniezione della stessa albumina e nella stessa dose. E nel 1894 Flexner aveva osservato che i conigli iniettati sottocute con siero di cane, morivano se sottoposti dopo qualche settimana ad una seconda iniezione dello stesso siero.

Nello stesso anno Behring era stato colpito dalla strana e spiccata ipersensibilità degli animali trattati con iniezioni ripetute di tossina difterica. Ma soltanto nel 1902 Richet e Portier durante le loro ricerche sul potere tossico della actinocongestina, notando come un animale già iniettato con dose sub-mortale di actinocongestina, morisse in pochi minuti se 22 giorni dopo la prima iniezione era sottoposto ad una nuova iniezione di actinocongestina in dose assolutamente innocua per un animale nuovo; diedero il nome di *anafilassi* a questo stato particolare di sensibilità dell'animale di fronte alla seconda iniezione e per effetto della prima; e di *choc anafilattico* all'insieme dei fenomeni gravi e a decorso rapidissimo, insorgenti immediatamente dopo la seconda iniezione e terminanti con la morte dell'animale.

L'anno dopo Arthus comunicando le sue ricerche sulla ipersensibilità dei conigli di fronte al siero di cavallo, dimostrò come si possano ottenere iniettando so-

stanze albuminoidi, fenomeni in tutto paragonabili a quelli osservati da Richet con l'uso di un veleno. E per primo portò l'attenzione sui fatti locali di infiltrazione e di edema susseguenti alle iniezioni ripetute di siero sottocute, e sui fenomeni rapidamente mortali se la iniezione successiva alla prima era fatta nelle vene. Nello stesso anno (1903) comparve la prima nota clinica sui fenomeni che si verificano nell'uomo in seguito alle iniezioni di siero.

V. Pirquet e Schick osservando numerosi bambini sottoposti a ripetute iniezioni di siero antidifterico o antiscarlattinoso, notarono come generalmente otto giorni dopo l'iniezione di siero comparisse una eruzione con dolori articolari e leggera elevazione della temperatura. In certi casi i fatti erano più gravi; ingorgo di gangli linfatici, edema, febbre a 40°. Nei bambini che già avevano ricevuto precedentemente una prima iniezione di siero, il periodo di incubazione era notevolmente diminuito, e alle volte ogni sintomo appariva immediatamente dopo la seconda iniezione, anche se erano impiegate piccole dosi di siero (1 cc.).

All'insieme dei fenomeni che compaiono in seguito alle iniezioni di siero, V. Pirquet e Schick diedero il nome di *malattia da siero*: che numerosi lavori hanno in breve tempo ampiamente illustrata, dalla innocua e fugace reazione locale alla più intensa, rapida e talora mortale reazione generale. L'analogia fra quanto i due autori avevano notato nell'uomo come conseguenza dell'uso del siero, con quanto veniva comunicato da Richet e da Arthus, permetteva di avvicinare la malattia da siero all'anafilassi e conferiva quindi allo studio dei fenomeni anafilattici nuovo impulso per l'importanza e l'applicazione che si intuiva esso avrebbe avuto nella patologia umana.

E lo studio sperimentale dell'anafilassi entrò in una nuova fase feconda quando nel 1906 comparvero i lavori di Otto e di Rosenau e Anderson a fissare ogni modalità di esperimento, a portare alto contributo di fatti rigorosamente osservati e studiati, impiegando la cavia come animale da esperimento. Essi giunsero indipendentemente l'uno dagli altri alle stesse conclusioni; che cioè l'iniezione di una piccolissima dose (1/250 a 1/1.000.000 di cc.) di siero di cavallo determina nella cavia uno stato di ipersensibilità o di anafilassi; un intervallo di almeno 10-12 giorni è necessario fra la prima iniezione (sensibilizzante) e la seconda (tossica); quando l'intervallo è minore la cavia non reagisce che poco o affatto. Inoltre la cavia sensibilizzata di fronte al siero di un determinato animale, si comporta come un animale nuovo se la seconda iniezione è fatta con siero di animale di specie diversa da quella della prima iniezione. Venivano con ciò sperimentalmente affermati due elementi di alta importanza nello studio dell'anafilassi: *la specificità dell'anafilassi e la necessità di un determinato periodo di incubazione perchè i fenomeni anafilattici avessero la possibilità di manifestarsi.*

L'anno seguente (1907) Besredka comunicò i risultati delle sue esperienze, specialmente sul modo di determinare nelle cavie lo choc, che può presentare gravità diversa a seconda della via seguita nel praticare la iniezione tossica. Egli introdusse l'uso della via sottodurale per tale iniezione, come quella che rivelava in maniera squisita lo stato anafilattico degli animali, dando con una'esatta costanza sempre choc mortali, e precisò come, qualunque fosse la sostanza impiegata o siero, o latte, o bianco d'uovo, i fenomeni anafilattici fossero sempre pressochè uguali e si susseguissero con maggiore o minore rapidità a seconda della dose iniettata, e della via di penetrazione.

Peraltro fece notare come i sintomi anafilattici provocati dalla stessa sostanza albuminoide presentassero qualche differenza in rapporto alle diverse specie di animali. Alle diverse sostanze albuminoidi ogni specie animale reagisce quindi ugualmente, ma in modo particolare per ogni specie stessa.

Il quadro classico dell'anafilassi è quello della cavia, designato comunemente col nome di *choc anafilattico*. Non appena è terminata l'iniezione tossica o scatenante, l'animale comincia ad agitarsi, è dispnoico, si gratta il muso, gira continuamente su sè stesso e presenta attacchi convulsivi che, dapprima intensi e frequentissimi, divengono poi più distanziati l'uno dall'altro e meno rilevanti sino a

cedere il posto ad uno stato di paresi degli arti con rilasciamento degli sfinteri, diminuzione della dispnea e morte in media da 3 a 7 minuti, dopo l'iniezione.

All'autopsia si notano emorragie nello stomaco, nell'intestino, nei polmoni, nel cuore; non si rileva alcuna lesione anche microscopica a carico del sistema nervoso. Se tale è lo choc anafilattico classico, quale si può costantemente produrre nella cavia, di poco dissimili si manifestano quelli ottenuti con iniezioni di sostanze albuminoidi nel coniglio, nel cane, nel cavallo.

Nell'uomo la malattia da siero costituisce quell'insieme di fatti e di sintomi che suggerirono di interpretarla come una manifestazione di anafilassi, e se il più delle volte assistiamo alla comparsa di fenomeni ben determinati ma che ricordano quelli dell'anafilassi locale di Arthus e apparentemente si allontanano da quanto è proprio e caratteristico del vero choc anafilattico; altre volte assistiamo invece alla esplosione di un vero choc con cianosi, accessi di soffocazione, fenomeni convulsivi, lipotimie, e morte immediata. Uno studio delle modificazioni del sangue verificantesi durante lo choc anafilattico, ha portato per merito dei lavori di Richet, Arthus, Biedl, Kraus, Widal, Abrami, Brissaud, ecc., alla conoscenza di quell'insieme di perturbazioni sanguigne, denominato *crisi sanguigna e vascolare* e caratterizzato da ipotensione, leucopenia con inversione della formola, rarefazione delle pastrine, aspetto rutilante del sangue venoso, ritardo di coagulazione, variazioni dell'indice refrattometrico del siero. La presenza della crisi sanguigna e vascolare in tutti i suoi elementi da una parte negli animali nella insorgenza dello choc anafilattico sperimentale, dall'altra nell'uomo nelle manifestazioni sia locali e di nessuna gravità, che generali e talora mortali della malattia da siero, ha confermato la ipotesi che essa costituisca l'espressione di una vera e propria anafilassi, sì che si può dire che la malattia da siero è l'esempio più chiaro e completo dell'anafilassi dell'uomo.

Ma ulteriori indagini di laboratorio ed osservazioni cliniche hanno portato alla conoscenza di un complesso ordine di fatti che, se secondo alcuni permettono di allargare notevolmente il concetto di anafilassi, secondo altri, e credo più giustamente, stanno forse a dimostrare come invece l'anafilassi debba essere interpretata quale manifestazione particolare di un più vasto ordine di cause. E prima di passare in rassegna le varie teorie che dai primi studi di Richet ad oggi si contendono il campo per dare sulla guida di fatti sperimentali rigorosamente accertati, una conveniente interpretazione dei fenomeni anafilattici, è necessario seguire le varie tappe compiute dagli studi sull'anafilassi.

Nel 1907 Nicolle riuscì a riprodurre nel coniglio il fenomeno di Arthus iniettando siero proveniente da conigli precedentemente preparati e nel 1909 Richet comunicò le sue ricerche in base alle quali aveva constatato che, animali iniettati con siero di animali anafilattizzati, divenivano immediatamente capaci di reagire alla iniezione tossica, con tutti i fenomeni dello choc; e che mescolando l'antigene col siero di un animale sensibilizzato, si otteneva un liquido estremamente tossico. A questi fatti Richet diede il nome di *anafilassi passiva* e di *anafilassi in vitro.*

Nel 1910 Friedberger dimostrò come era possibile determinare la morte improvvisa degli animali iniettando nelle vene il loro siero mescolato precedentemente con una sospensione di bacilli vivi o morti e liberato dai corpi bacterici per mezzo di una centrifugazione prolungata. I sintomi presentati da tali animali e le lesioni rilevabili alla autopsia erano in tutto simili a quelli degli animali morti di choc anafilattico, onde Friedberger avvicinando il risultato delle sue esperienze a quelle dell'anafilassi in vitro di Richet, pensò di trovarsi di fronte ad una nuova sostanza che chiamò *anafilotossina.*

Sembrò allora che la possibilità di sopprimere il periodo di incubazione nella produzione dei fenomeni anafilattici conferisse maggiore facilità allo studio di essi e comparvero da ogni parte lavori numerosi ed interessanti.

Riprendendo le osservazioni di Schmidt-Muhleim del 1880, di Albertoni e di Fano sulla tossicità delle iniezioni endovenose di peptone; Vaughan e de Waele nel 1907, Biedl e Kraus nel 1909, Hirschfelder nel 1910, posero in rilievo la stretta analogia che l'intossicazione con peptone nella cavia dimostra con lo choc anafi-

lattico tipico. Pubblicazioni successive dovute a Zulzer, Delezenne ed altri, fecero notare come tossine microbiche, veleni animali e vegetali, estratti d'organi provocassero intossicazioni acute accompagnate a sintomi analoghi, se non identici allo choc da peptone.

Inoltre attraverso ai numerosi lavori sulla tossicità dei sieri eterologhi ed omologhi di Cannus e Gley, di Studzinski, di Slatineanu e Ciuca, di Widal, si giunse alle conclusioni di Doerr, che per il primo mise in correlazione la tossicità primaria del siero omogeneo, o eterogeneo con i fenomeni anafilattici, specie in base all'omologia spiccata sia dei sintomi che delle lesioni anatomo-patologiche.

Parimenti erano avvicinate ai fenomeni anafilattici numerose intossicazioni, quali quelle dovute al siero di serpenti (Calmette, Phisalix e Bertrand). E tenendo presente che l'iniezione prima ed endovenosa di sostanze medicamentose diverse, quali le collobiasi, gli arsenobenzoli, e persino le sostanze cristalloidi alla isotonia, come hanno fatto notare Ravaut e Weissembach, Widal, Abrami, Brissaud e Joltrain, può determinare uno choc in tutto paragonabile allo choc da peptone, è apparso possibile ampliare notevolmente il primitivo concetto di Richet, giungendo alla affermazione che l'introduzione in circolo di qualsiasi sostanza estranea allo organismo determina uno choc che si rivela sempre con una sintomatologia essenzialmente identica, e con lesioni anatomo-patologiche analoghe. E ancora, sulla guida delle alterazioni vascolari e sanguigne e sulla particolare insorgenza dei sintomi clinici vi è chi ha riavvicinato all'anafilassi alcune malattie, come l'asma e l'emoglobinuria parossistica da freddo (Widal); l'accesso malarico (Abrami), le malattie diatesiche (Landouzy e Billard), l'epilessia e l'emicrania, e tutti i fatti di intolleranza e di idiosincrasia medicamentosa e alimentare (Billard, Pasteur, Vallery, Radot e Pagniez). Ma se elementi comuni che hanno fatto riavvicinare questi choc a quello anafilattico, sono la rapida insorgenza, i sintomi subiettivi ed obiettivi, le perturbazioni sanguigno-vascolari, e le lesioni anatomo-patologiche, è però sempre da tener presente che per tutto questo non si può senz'altro affermare che anche in tali casi si tratti di anafilassi vera come venne definita con ogni sua caratteristica dai lavori di Richet, Arthus, Besredka. Che cause diverse quali le iniezioni di peptone, di veleni microbici o vegetali, di sostanze colloidali, o di cristalloidi, determinino perturbazioni profonde sì da dar luogo alla manifestazione di altrettanti choc strettamente analoghi l'uno all'altro; ciò non vuol dire che il meccanismo per il quale tali choc si producono sia lo stesso di quanto avviene nell'anafilassi, ove occorre un periodo di incubazione fisso e determinato tra l'iniezione sensibilizzante e quella tossica o di prova.

E mentre sono ben precisate le condizioni necessarie per determinare lo stato anafilattico, e per provocare lo choc, siamo ancora lungi dal conoscere quale sia il meccanismo secondo il quale si compia questo particolare stato di sensibilità, ed esploda in tutta la sua violenza lo choc anafilattico. Le numerose teorie formulate hanno fatto conoscere un insieme di fatti molto interessanti, hanno aperto la via a nuovi studi, ma non sono ancora riuscite a darci ragione esatta dei fenomeni anafilattici.

La prima teoria è quella di Richet, teoria essenzialmente chimica, che sino agli studi di Friedberger ha mantenuto incontrastata il campo. Secondo Richet i fenomeni anafilattici sono essenzialmente fenomeni di intossicazione, dovuti alla formazione di una nuova sostanza eminentemente tossica o *apotossina* che si produce per la combinazione di una sostanza contenuta nel siero o *toxogenina* con *l'antigene.* Tutti i tentativi compiuti per isolare la toxogenina dal siero o l'apotossina sono però falliti, e se si dovesse accettare la teoria di Richet bisognerebbe quindi ammettere l'esistenza di sostanze ipotetiche, il che è veramente ben lungi dal corrispondere alle esigenze necessarie perchè una teoria possa dare soddisfacente spiegazione di fatti. Friedberger basandosi specialmente sulle sue esperienze sull'anafilassi in vitro emise una teoria che può dirsi fermentativa. Egli affermò che quando si aggiunge al siero una sospensione di microbi, si introducono in esso delle sostanze proteiche, e che i fermenti normali del siero attaccando dette sostanze danno luogo ad una nuova sostanza tossica, l'*anafilotossina.* Ciò si verifi-

cherebbe anche nell'organismo nella anafilassi in vivo. E per Friedberger tre sostanze sarebbero necessarie alla formazione della *anafilotossina* e cioè l'anticorpo. l'antigene e l'alessina, e secondo il concetto suo e della sua scuola le anafilotossine avrebbero una parte principale non soltanto nella anafilassi, ma anche nelle infezioni microbiche in generale. Tale teoria trovò rapidamente gran numero di fautori e molteplici osservazioni e fatti sperimentali comparvero a conferma di essa. Se non che ben presto sorsero le critiche e le obiezioni. Anzitutto si poterono ottenere anafilotossine molto attive sopprimendo ora l'una ora l'altra delle sostanze da Friedberger annunciate come indispensabili alla sua produzione, o l'anticorpo o l'antigene (Keyner e Wassermann) o l'alessina (Doerr e Russ, Seitz). Inoltre come l'apotossina di Richet, essa rappresenterebbe una sostanza ipotetica che nessuno è riuscito ad isolare ed identificare.

Krauss e Biedl dalle loro esperienze sullo choc peptonico e dall'impiego del peptone per vaccinare animali sensibilizzati di fronte al siero, furono portati a concludere che l'intossicazione anafilattica è provocata da un veleno identico, dal punto di vista fisiologico, al peptone.

Besredka per primo espose una teoria che egli denominò fisica, affermando in maniera generale che i fenomeni anafilattici si riducono a quelle azioni di *precipitazione e di assorbimento che regolano i rapporti dei colloidi fra di loro.* Per Besredka il veleno anafilattico non esiste, ma egli ha indicato col nome di sensibilisina l'anticorpo che si forma in seguito alla prima iniezione dell'antigene. La seconda iniezione determinando la combinazione della sensibilisina coll'antigene. provoca una reazione intensa, che o attraverso un perturbamento dell'equilibrio di certe cellule nervose, là dove avviene la combinazione, o attraverso a sviluppo od assorbimento di calore, ha per effetto la comparsa di fenomeni che caratterizzano lo choc anafilattico. La teoria di Besredka che accenna alle azioni di colloidi, già si avvicina a quel gruppo di teorie veramente fisiche che hanno negli ultimi tempi tentato di sostituirsi completamente alle teorie chimica e fermentativa, ma riconoscendo le particolari caratteristiche dell'anafilassi in vivo, ricorre all'ipotesi della formazione di una sensibilisina e dell'unione di essa coll'antigene quale causa dello choc. E l'autore stesso afferma che nessuna dimostrazione diretta si può dare dell'esistenza di tale sensibilisina.

Le esperienze di Sachs e Ritz sulla comparsa di tossicità nel siero normale posto a contatto con una sospensione di caolino, l'ipotesi di Doerr basata su queste esperienze che il caolino assorbisca determinate sostanze protettrici contenute nel siero, rendendone manifeste quindi le proprietà tossiche preesistenti; determinarono un interessante dibattito fra i sostenitori delle nuove teorie fisiche e Friedberger e i suoi allievi, tenaci propugnatori della teoria fermentativa. E mentre Friedberger prima, poi Krauss e Kirschbaum, Hirschfeld e Klinger dimostravano e confermavano che la tossicità del siero posta a contatto col caolino proveniva dalla permanenza di fine particelle di caolino nel liquido, non sufficientemente centrifugato, sì che la iniezione di esso determinava delle embolie meccaniche; numerosi altri autori tentavano per varia via di rendere tossico il siero con mezzi che ovviassero alla obbiezione formulata da Friedberger e inoltre con sostanze sprovviste assolutamente di azoto, sì da doversi escludere in modo sicuro la possibilità di una fermentazione. E così attraverso le ricerche di Nathan con la salda d'amido, di Bordet con sospensioni di agar, si giunse a quelle di Kopaczewski e Berdtrand con la pectina-gel, di Novy e De Kruif, di Bordet con la pararabina, di Nathan con l'inulina, di Schmidt, in base alle quali si concluse che non è affatto necessario l'azoto per la produzione della tossicità del siero. Inoltre Kopaczewski dopo una serie di esperienze compiute nel 1914, giunse ad affermare:

1) che il tempo di contatto necessario per produrre la tossicità del siero poteva essere sensibilmente ridotto, essendo sufficiente in effetto mescolare il siero con una sospensione di microbi o di agar, agitare e centrifugare immediatamente per provocare la morte rapida dell'animale;

2) che la temperatura non ha alcuna importanza, tanto che si può compiere ogni manipolazione anche a 0° senza modificare la tossicità prodotta;

3) che la dialisi non impedisce completamente la produzione di detta tossicità.

Le conclusioni di Kopaczewski furono nel 1916 confermate dai lavori di Novy e De Kruif, togliendo con ciò non poco valore alla teoria fermentativa di Friedberger.

E veramente ulteriori studi hanno reso noti fatti particolarmente suggestivi per accettare una spiegazione puramente fisica dei fenomeni di choc. Kopaczewski e Bern nel 1917, portando la loro osservazione con l'ultramicrosopio sui sieri resi tossici dal contatto con sospensioni colloidali o con gli altri metodi impiegati, notarono la formazione di una agglomerazione micellare o flocculazione, che è costante nei sieri tossici e manca quando il siero, nonostante il contatto con sostanze particolari, non ha acquistato la proprietà di determinare fenomeni di choc. Cercando di penetrare più a dentro nelle cause determinanti tale flocculazione, i sopracitati autori constatarono che la tensione superficiale del siero reso tossico è superiore a quella del siero normale e che le globuline del siero, quando questo sia stato reso tossico, presentano carica elettrica positiva inversamente a quanto si verifica nel siero normale le cui globuline hanno carica elettrica negativa.

E fra le forze fisiche che provocano la rottura dell'equilibrio colloidale e conferiscono al siero quella particolare tossicità rivelantesi con i fenomeni dello choc, dagli studi di Kopaczewski, Bern e Gruzewska, appare sulle altre di importanza preponderante il senso della carica elettrica dei gel e delle sospensioni colloidali usate. Soltanto quelle aventi carica elettrica negativa sono capaci di rendere tossici i sieri, onde così si può spiegare perchè i gel di alluminio, di carbonato di bario, di arseniato di ferro, di fosfato di calcio e di idrato di ferro non provochino la comparsa di potere tossico nei sieri; presentando tutti carica elettrica positiva. E inoltre, sperimentando con la silice allo stato di gel, gli autori hanno constatato che variando il modo di precipitazione della soluzione di silicato di potassa, si ottengono 3 diversi gel, l'uno a reazione acida e a carica elettrica positiva, l'altro alcalino e a carica elettrica negativa, il terzo a reazione neutra e a carica elettrica anfotera. Di questi tre gel, soltanto quello a carica elettrica negativa rende tossico il siero e determina i fenomeni di choc.

Così pure la carica elettrica dei bacteri e delle loro sospensioni, operando in ambiente neutro, risulta negativa. Più dettagliate ricerche hanno portato alla constatazione che oltre il senso della carica elettrica ha notevole importanza la intensità della carica stessa nella produzione della tossicità dei sieri.

Il contatto quindi di sospensione o di gel colloidali col siero produce una rottura dell'equilibrio micellare del siero e di conseguenza una flocculazione colloidale; l'intossicazione degli animali sarebbe pertanto dovuta alla produzione in vivo delle agglomerazioni micellari che, determinando una ostruzione di capillari, provocherebbero l'asfissia. Nè si può parlare di coagulazione del sangue, poichè la morte per choc si ottiene anche quando gli animali siano stati precedentemente trattati con sostanze anticoagulanti; e l'esistenza di una flocculazione micellare è confermata indirettamente dall'esperienza di Schmidt e di Friedberger, che è sufficiente una filtrazione dei sieri resi tossici per candela Berkefeld, per togliere loro ogni potere di choc. La presenza di embolie polmonari causa dell'asfissia è stata confermata dalle ricerche istopatologiche di Schmidt, Cesaris, Demel, Behring ed altri.

Sembra così che la nuova teoria fisica formulata da Kopaczewski in base a fatti sperimentali rigorosamente osservati, possa rendere convincente ragione dei fenomeni di choc e soddisfare alle esigenze necessarie perchè una teoria serva non solo di interpretazione e spiegazione di fatti già noti, ma di fondamento alle interpretazioni e spiegazioni di fatti nuovi. Considerando le varie tappe seguite dagli studi sulla anafilassi, le vedute di Kopaczewski certamente costituiscono una più netta e circostanziata espressione di quelle teorie fisiche già annunciate da Besredka, da Doerr, da Widal, nelle quali si può dire che era stata intraveduta ed intuita la importanza del fattore fisico nel determinare i fenomeni dello choc, ma mancavano elementi di rigorosa osservazione sperimentale e fatti saldamente controllati, perchè si potesse parlare di teoria e non di semplice ipotesi.

Kopaczewski sulla guida di fatti e non di ipotesi, e punto per punto dimostrando la vulnerabilità dei principî nei quali erano state fondate le teorie precedenti, annuncia la sua teoria fisica accolta con grande favore dalla maggior parte degli autori, come quella, che, allo stato attuale delle nostre conoscenze, meglio di qualunque altra ci può rendere ragione di ogni fenomeno. È ciò conforme al vero? Dall'anafilassi in vivo di Richet, attraverso l'anafilassi passiva e l'anafilassi in vitro, si è giunti alla constatazione dello choc per contatto e si può affermare che gli studi compiuti dal 1910 in poi, sono stati rivolti a cercare una ragione plausibile della tossicità per contatto e dello choc alla prima iniezione, ma ottenuta nella teoria fisica una spiegazione di tale ordine di fenomeni, può la teoria suddetta essere applicata anche alla anafilassi vera e propria? Tale questione non è certo sfuggita a Kopaczewski stesso, il quale affrontando il problema dei rapporti che possono intercedere tra anafilassi e i diversi choc per contatto, nota anzitutto che, a parte la sintomatologia e le lesioni anatomo-patologiche, identiche nei due casi, le sostanze capaci di determinare uno stato anafilattico sono sostanze colloidali, che i mezzi impiegati per sopprimere lo choc per contatto, attenuano ed anche sopprimono lo choc anafilattico; che la specificità della reazione anafilattica è attualmente tutt'altro che confermata, poichè non si può parlare di specificità nel senso chimico, quando come ha dimostrato Delanoë già nel 1909, è possibile provocare uno choc anafilattico iniettando culture di bacilli del tifo in animali preparati con culture di bacterium coli, o, come hanno ottenuto Novy e de Kruif nel 1916, iniettando acqua distillata in cavie preparate col siero di cavallo.

Kopaczewski afferma che esiste invece una specificità fisica nel senso che soltanto i colloidi allo stato di sol-elettro positivi sarebbero capaci di produrre lo stato anafilattico, così come fra i colloidi allo stato di gel soltanto quelli aventi carica elettrica negativa sono capaci di determinare la tossicità per contatto. Ma se anche esistono punti comuni fra i due fenomeni, anafilassi e choc per contatto, resta sempre oscuro il meccanismo per il quale nella anafilassi è necessario un periodo di incubazione perchè la seconda iniezione determini i fenomeni di cho , e la teoria fisica male si adatta anche a dare ragione sufficiente di quanto si verifica nella anafilassi passiva.

Le teorie chimica e fermentativa ammettevano la formazione di anticorpi, la combinazione dell'antigene con l'anticorpo in presenza di complemento, o l'incompatibilità di un eccesso di antigene con un eccesso di anticorpo; ma tali ipotesi attendono ancora che nuove ricerche e nuove esperienze possano, dimostrando sia direttamente che indirettamente, l'esistenza di tali sostanze, conferire ad esse maggiore fondamento di verità. La teoria fisica che cerca di dare ragione del meccanismo secondo il quale si verifica lo choc per contatto, è stata, dagli autori stessi che l'hanno formulata, adattata mediante una ipotesi, alla spiegazione dei fenomeni anafilattici. Kopaczewski suppone che nella anafilassi si verifichino gli stessi fatti che avvengono nello choc per contatto, ma attraverso le cellule del sangue, con la compartecipazione quindi di altri fattori rappresentati anzitutto da fenomeni di diffusione, di osmosi, da modificazioni della struttura della membrana semipermeabile, ecc. Egli pensa che la cellula sotto l'influenza di modificazioni insorte nel suo mezzo nutritivo sia obbligata ad adattarsi a nuove condizioni vitali; il suo contenuto quindi subirà un cambiamento, il potere secretorio dovrà a sua volta modificarsi ed il mezzo nutritivo subirà quindi delle perturbazioni nella sua composizione chimica e specialmente nel suo complesso colloidale. Una seconda iniezione di sostanza estranea all'organismo, trovando un terreno già modificato determinerà quella rottura dell'equilibrio colloidale che non si è potuta verificare in seguito alla prima iniezione.

Riassumendo quindi, secondo le vedute di Kopaczewski, tutti i fenomeni dovuti alla introduzione nell'organismo di un colloide estraneo costituirebbero lo *choc per contatto* e secondo il predominio delle forze fisiche e del luogo della loro azione, formerebbero tre modi distinti, nei riguardi della causa, ma identici in quanto a meccanismo. Questo meccanismo risiede sempre nella rottura dell'equilibrio colloidale, in una flocculazione micellare, in embolia, asfissia. Se gli agenti

produttori dello choc sono dei colloidi allo stato di sol. ed hanno bisogno di un periodo di incubazione, si ha quanto si verifica nello choc anafilattico, che potrà anche essere chiamato *choc cellulare*. Se si tratta invece di colloidi elettronegativi allo stato di gel, il tempo di incubazione non è più necessario e si ha quanto si rileva nell'anafilassi in vitro, che potrà essere indicata come *choc umoro-cellulare*. Se da ultimo lo choc è determinato dalla introduzione nell'organismo di una qualsiasi sostanza colloidale, che in virtù della quantità iniettata rompe l'equilibrio micellare nel senso di una flocculazione o di una lisi, si ha il gruppo degli choc per iniezione diretta, che potranno essere indicati come *choc umorali*.

È facile riconoscere come la teoria fisica, quando si voglia sulla guida di essa interpretare l'anafilassi, debba essere completata da una ipotesi che ammette la compartecipazione dell'elemento cellula e la produzione di reazioni e di modificazioni sia cellulari che umorali, fenomeni questi la cui esistenza non è suffragata da alcun dato positivo. E allora, in attesa di una dimostrazione nei riguardi sempre dell'anafilassi vera, tutte le teorie hanno uguale valore ed uguale probabilità di conferma. Solo per chiarire il meccanismo dello choc per contatto mi sembra che la teoria fisica, possa essere oggi di preferenza invocata. E certamente essa mettendo in luce sì numerosi ed interessanti fatti, ha aperta la via a nuovi studi che si può sperare riusciranno in seguito a chiarire quei fenomeni pei quali fino ad ora non si sono potute formulare che vaghe ipotesi.

***

L'importanza nello studio dei fenomeni anafilattici deriva in gran parte dal fatto, come già ho accennato, che nella patologia umana si sono venute riscontrando osservazioni che facevano pensare ad una analogia con l'anafilassi ed in seguito all'ulteriore accrescersi di ricerche sperimentali in genere con lo choc sia anafilattico, che per contatto.

Se la malattia da siero veniva in certo modo a costituire nell'uomo una riproduzione di quanto si osservava sperimentalmente negli animali con le iniezioni di siero; altri stati morbosi erano avvicinati all'anafilassi e fra questi anzitutto l'asma da fieno, per il quale apparivano sintomi sufficienti a sospettare la suddetta analogia, la insorgenza brusca ed improvvisa della crisi asmatica, la eosinofilia sanguigna, le quantità minime di sostanza capace di determinare l'accesso, la facile presenza di orticaria. Ed ulteriori indagini dimostrarono che accanto all'asma da fieno si possono porre altre forme di asma dapprima inglobate nella unica categoria di asma bronchiale, e dovute invece alla inalazione di determinate polveri vegetali od animali.

Gli studi iniziati in America da Walker, proseguiti poi ovunque, diedero modo di riconoscere nell'applicazione delle cutireazioni un mezzo per stabilire in un certo numero di casi la natura della sostanza determinante la sensibilizzazione dell'individuo, capace di provocare lo scoppio della crisi asmatica. Due altri fatti davano valore all'ipotesi che in tali forme di asma si trattasse di un fenomeno anafilattico, la specificità della sostanza sensibilizzante e scatenante, e la presenza della crisi vascolo-sanguigna, o emoclasica di Widal. A ciò occorre aggiungere la possibilità di sensibilizzazione passiva mediante il siero di asmatici; elemento questo non ancora sufficientemente confermato, ma già dal Frugoni sperimentalmente ottenuto col trasporto da uomo a uomo, e il resultato dei tentativi di cura con metodi antianafilattici.

Condizioni analoghe sono state rilevate prima da Widal, Abrami, Brissaud e Joltrain, poi da Pagniez e Pasteur Vallery Radot nella orticaria alimentare susseguente ad ingestione di carne, di uova crude, di pesce. Nei casi pubblicati dai suddetti autori la crisi di orticaria era preceduta di parecchie ore dalla comparsa della crisi emoclasica in tutti i suoi elementi.

Asma quindi ed orticaria alimentare sono fenomeni anafilattici di ordine clinico; in cui la sensibilizzazione avviene attraverso la mucosa respiratoria o quella digestiva, ma i sintomi di choc che improvvisamente compaiono difficilmente si

presentano con quella rapidità e semplicità come si verificano nell'animale in seguito all'esperimento, e talvolta essi sono soggetti ad un complesso ordine di cause, legate specialmente all'individuo, che ne rendono varia la loro manifestazione.

Secondo Widal, Abrami, Brissaud, elemento diagnostico importante sarebbe la presenza della crisi emoclasica, che starebbe a rivelare il perturbamento dello stato di equilibrio colloidale del plasma, e che non mancherebbe anche là ove i sintomi obbiettivi dello choc anafilattico, per la loro fugacità e per una troppo scarsa analogia con gli abituali fenomeni di choc, potrebbero passare inosservati.

Un altro gruppo di osservazioni cliniche è quello che si riferisce alla comparsa di fenomeni di choc indipendentemente da qualsiasi sensibilizzazione antecedente e in tutto paragonabili a quanto si ottiene sperimentalmente con l'iniezione unica di un'albumina eterogenea. Talvolta questi choc sono provocati dalla iniezione paraenterale di sostanze eterogenee, talvolta dalla penetrazione spontanea in circolo di parassiti o di microbi, talvolta infine dal riassorbimento di prodotti di disintegrazione dei nostri tessuti. Ed in seguito alle iniezioni terapeutiche endovenose o di un siero o di un metallo colloidale, si possono avere o un semplice accesso febbrile di breve durata, o reazioni più gravi accompagnate da sintomi di collasso; e la vaccinazione antitifica, specie quando essa è stata applicata su larga scala, come durante la guerra, ha permesso di rilevare che alle volte è seguita da una reazione immediata con dispnea, cianosi, tendenza alla lipotimia, anuria, herpes, fatti questi che sono stati interpretati come espressione di uno choc proteinico banale e denominati *choc vaccinali*. Interpretazione analoga hanno avuto i sintomi susseguenti alle iniezioni di latte. Quale esempio di choc dovuto alla penetrazione in circolo di parassiti viene dagli autori francesi citato l'accesso di febbre malarica, specie per la constatazione, posta in rilievo da Abrami e Senevet, che esso è preceduto ed accompagnato da una crisi emoclasica completa.

Choc proteinico in tutto analogo allo choc peptonico, era stato ottenuto da Gley, Roger, Lambert, Ancel, Bouin, iniettando negli animali estratti d'organo, e M. Quénu, studiando i fenomeni che intervengono dopo un trauma con profonda alterazione di tessuti, ha creduto di poterli mettere in rapporto non soltanto con il sistema nervoso, ma principalmente con il riassorbimento di albumine dalla sede del trauma, ed è giunto quindi a considerarli come espressione di uno choc proteinico in tutto paragonabile a quello determinato sperimentalmente da estratti d'organo. Se questa può essere una delle cause dello choc traumatico, occorre peraltro tener presente che altri elementi vi hanno certamente parte importante, quali le condizioni del sistema nervoso e probabilmente una vera intossicazione da veleni formatisi dai tessuti lesi, onde lo choc da trauma appare come la risultante di un complesso ordine di cause.

Osservazioni cliniche ulteriori dovevano mettere in luce altri fatti di notevole interesse, sopratutto dimostrando che anche sostanze cristalloidi erano capaci di determinare choc analoghi a quelli provocati da sostanze proteiche. Infatti in tale senso vennero interpretati da Ravaut e Weissenbach i sintomi susseguenti immediatamente alle iniezioni di neosalvarsan, e da Widal, Abrami, Brissaud, Joltrain e Bénard quelli insorgenti dopo l'introduzione rapida nelle vene di soluzioni anche isotoniche di cloruro di sodio e di bicarbonato di sodio. Questi autori notarono in tali casi la comparsa della crisi emoclasica tipica, e dimostrarono come detti fenomeni di choc potessero essere evitati usando i metodi antianafilattici.

E da ultimo occorre notare come sia stato da Widal, Abrami, Brissaud, avvicinato ai fenomeni di choc l'accesso di emoglobinuria parossistica da freddo, come esempio di choc indipendente dall'introduzione nell'organismo di sostanze eterogenee. Essi appoggiano la loro affermazione sulla constatazione dei sintomi clinici che accompagnano l'accesso emoglobinurico (febbre, dolori generalizzati, dispnea, nausea, vomito, prurito, eritemi, orticaria, ecchimosi, edemi transitori) sulla presenza della crisi emoclasica e sulle osservazioni di Touraine, Granjux, Bedié, Pugibet, Ballet, riguardanti individui che in seguito ad un bagno freddo presentavano eritemi generalizzati e talvolta perdita della coscienza, e sulle osservazioni della comparsa di placche di orticaria o di edemi fugaci in seguito all'azione del

freddo. Secondo gli Autori nell'accesso emoglobinurico, il freddo distruggerebbe l'equilibrio del sistema emolisina-complemento ed antiemolisina, allontanando quest'ultima e dando quindi luogo alla produzione dell'emolisi.

Dal punto di vista clinico Widal, e la sua scuola, pensano che base di tutti gli choc tanto per quelli che richiedono come nell'anafilassi un periodo di incubazione, come per quelli che intervengono immediatamente alla prima introduzione o di sostanze proteiche o di sostanze cristalloidi, sia un perturbamento dell'equilibrio del sistema colloidale del plasma. Essi chiamano *colloidoclasia* questa particolare instabilità fisica del plasma, e interpretano l'emoclasia come un sintomo rivelatore di essa. Nella determinazione di un qualsiasi choc, e particolarmente sull'insieme e sulla variabilità dei sintomi con i quali esso si presenta, hanno speciale importanza la costituzione e la predisposizione individuale. In tal senso quindi la colloidoclasia di Widal si congiunge con la idiosincrasia, e cerca di comprendere in un gruppo unico fatti clinici, determinati da cause diverse, ma aventi tutti per elemento comune una particolare instabilità del sistema colloidale del plasma, e manifestantesi tutti, pure attraverso sintomi più o meno spiccati, con quell'insieme di fenomeni ad insorgenza brusca, a rapido dileguarsi che ha assunto il nome di *choc*.

Mentre quindi da una parte gli studi sperimentali assumevano notevole sviluppo, e condotti secondo direttive varie, cercavano, attraverso nuove e più chiare dimostrazioni, di formulare per i fenomeni anafilattici e per gli altri choc una teoria che più d'ogni altra potesse dare ampia e completa ragione di essi; dall'altra parte le osservazioni cliniche, valendosi di quanto nel laboratorio si veniva constatando e sperimentando, tentavano di penetrare più a dentro nella interpretazione di fatti che sino allora confusi nella grande categoria delle intossicazioni, dimostravano di doverne essere separati per il loro particolare meccanismo di produzione e per la loro speciale sintomatologia. Ma così delucidati per quanto possibile tutti i fenomeni di choc, insorgeva si può dire contemporaneamente, la necessità di cercare il mezzo per combatterli; ed ecco che accanto allo studio della anafilassi, si inizia lo studio dell'antianafilassi, dapprima nel laboratorio secondo le direttive che suggerivano le diverse teorie enunciate per l'anafilassi, di poi, nella clinica applicando volta per volta quanto si veniva sperimentalmente affermando.

E come per l'anafilassi, dava allo studio di essa particolare importanza e nuovo impulso l'aver constatato una serie di fatti clinici ad essa assimilabili, così, per l'antianafilassi, l'attesa di nuovi metodi atti a combattere tutti i fenomeni di choc che nel campo della patologia umana si venivano riconoscendo, era fecondo seme per il rigoglioso sviluppo di un interessante gruppo di studi, di ricerche, di esperimenti.

ANTIANAFILASSI.

Gli studi di Richet e le sue vedute sulla natura del fenomeno anafilattico, congiunti alle prime osservazioni sulle conseguenze delle iniezioni di siero nell'uomo, diedero inizio a ricerche intese da una parte a cercare sperimentalmente il mezzo di sopprimere il veleno, da Richet supposto causa dell'anafilassi, dall'altra a rendere tale metodo di facile applicazione alla siero-terapia onde evitare l'insorgenza degli inconvenienti e pericoli ad essa legati. Ed il problema poteva essere aggredito sotto due punti di vista diversi: il primo tentando di agire sul siero per togliergli la supposta tossicità, il secondo cercando di agire sull'animale per renderlo refrattario all'azione del siero. Ed infatti furono dapprima tentati da Rosenau, Anderson, Otto, Richet, Besredka, ecc. numerose sostanze chimiche sia inorganiche che organiche (permanganato di potassa, citrato di calcio, sali di magnesio, di sodio, di ammonio, acqua ossigenata, formolo, acido citrico, bile di bue, morfina, stricnina, mirosina, emulsina, invertina) ma si può dire tutte con risultato negativo.

Soltanto riuscirono ad attenuare e pare a sopprimere, gli accidenti della malattia da siero, Netter col cloruro di calcio, il che fu confermato da Gewin, e Bligh con il lattato di calcio. Anche i mezzi fisici vennero impiegati (raggi X e il calore)

ma soltanto il riscaldamento sperimentato da Besredka a varie temperature, ed in particolari condizioni di diluizione, si dimostrò capace di attenuare notevolmente la tossicità dei sieri. Peraltro tale metodo non è praticamente applicabile, poichè insieme con l'azione tossica verrebbe in certa misura tolta ai sieri la loro efficacia terapeutica. Partendo dalla supposizione che i fenomeni anafilattici siano una reazione dei centri nervosi, Besredka e Roux cercarono di sopprimere lo choc anafilattico diminuendo la sensibilità del sistema nervoso, e a tal fine sperimentarono l'etere, l'alcool, il cloruro d'etile che diedero tutti risultati nettamente positivi; mentre l'uretano ed il cloralio si dimostrarono capaci di attenuare, ma non di sopprimere lo choc anafilattico; e il cloridrato di morfina e l'estratto d'oppio diedero esito completamente negativo.

Falliti i tentativi di togliere con varî mezzi la supposta tossicità al siero, studi ed esperimenti vennero indirizzati a cercare di rendere il soggetto immune all'azione del siero, quasi applicando all'anafilassi quello che gli studi sulle infezioni e sull'immunità avevano fatto conoscere. E infatti i primi tentativi furono compiuti da Rosenau e Anderson, i quali, riconosciuta la nessuna efficacia dell'azione di sostanze chimiche sul siero, cercarono di vaccinare gli animali contro l'ipotetico veleno anafilattico praticando in essi iniezioni ripetute di dosi massime di siero con l'intervallo di sei giorni tra una iniezione e l'altra. Dopo tre o quattro di tali iniezioni supposte vaccinanti, l'iniezione di prova non determinava più la morte dell'animale. Senonchè la tecnica di Rosenau e Anderson determinava soltanto un ritardo nel comparire dello stato anafilattico. Besredka applicando il metodo dei due precedenti autori ebbe però a constatare che già qualche ora dopo un'unica iniezione di siero l'animale è fortemente vaccinato contro lo choc anafilattico.

Questa osservazione peraltro si presentava come l'espressione di un fatto interessante ma nuovo.

Secondo le vedute che allora tenevano il campo circa l'anafilassi si doveva concludere che la somma di due dosi di veleno, delle quali una sicuramente mortale, fatte ad intervallo di una o due ore, toglieva qualsiasi azione nociva al veleno stesso. E Besredka a tale proposito osservava che in tale fenomeno si aveva la simiglianza con i fenomeni di interferenza che si riscontrano soltanto in fisica.

Continuando le sue ricerche, Besredka dimostrò inoltre che si poteva ottenere l'effetto vaccinante, anche impiegando *dosi estremamente deboli di siero*, e che tale vaccinazione era *rapidissima*.

Tale rapidità, varia a secondo della via scelta nel praticare l'iniezione vaccinante, e nella cavia lo stato che si può chiamare *antianafilattico*, compare quattro ore dopo la iniezione sottocutanea, una o due ore dopo la iniezione endoperitoneale o endorachidiana; immediatamente dopo la iniezione endovenosa o endocerebrale.

Ma poichè una sola iniezione vaccinante preserva soltanto contro una o due dosi mortali di siero, Besredka pensò di praticare varie iniezioni a distanza di pochi minuti l'una dall'altra, aumentando progressivamente la quantità di siero da iniettare.

Con tale procedimento che egli chiamò delle dosi *subentranti* si giunge rapidamente a creare uno stato di antianafilassi di grado elevato. Tale metodo venne da Grineff applicato alla soppressione dei fenomeni di anafilassi locale, con risultati favorevoli confermati poi dalle ulteriori ricerche di Manoukhine e Potiralovsky.

Quello che ha conferito la maggiore importanza al metodo di Besredka è stato certamente la possibilità della sua applicazione nella patologia umana. Infatti si è dimostrato che sia facendo precedere la iniezione della dose terapeutica di un siero, da una iniezione in piccola dose dello stesso siero, sia usando il procedimento delle iniezioni subentranti, si riesce ad attenuare notevolmente od a sopprimere ogni fenomeno anafilattico. La diversa rapidità con la quale lo stato antianafilattico compare negli animali e specialmente nella cavia, a seconda della via scelta per la iniezione vaccinante, si verifica con le stesse modalità nell'uomo, onde la minore o maggiore urgenza della iniezione di dosi terapeutiche massime di un

siero, darà caso per caso le indicazioni necessarie sulla condotta da seguire nella applicazione del metodo antianafilattico di Besredka.

Altro elemento che doveva in seguito avere larga applicazione pratica, è quello riscontrato pure da Besredka nei riguardi del latte, da Grineff per il bianco d'uovo, da Cl. Richet per la crepitina; della possibilità cioè di ottenere lo stato di antianafilassi usando la via digerente. In tale caso, l'animale si dimostra resistente alla introduzione anche per via endovenosa o endocerebrale, soltanto però alcuni giorni dopo la somministrazione della dose vaccinante per bocca.

Circa il meccanismo con il quale si produce l'antianafilassi, Besredka pensò che la vaccinazione desensibilizzasse l'animale, facendolo ritornare nelle condizioni nelle quali si trovava anteriormente alla prima iniezione. E le modalità particolari secondo le quali lo stato antianafilattico compare già dimostravano come non si potesse affatto paragonare l'antianafilassi che si stabilisce per una sola iniezione ed in un tempo brevissimo, con l'immunità ordinaria che richiede per lo più varie iniezioni, che si stabilisce soltanto dopo un dato periodo di tempo, che è accompagnata dalla produzione di anticorpi.

E secondo le idee che allora dominavano nella concezione della anafilassi era infatti logico pensare che l'antianafilassi riposasse sulla scomparsa di quegli anticorpi che la iniezione preparante o sensibilizzante aveva fatto comparire nell'organismo, ed ai quali era legata la manifestazione dello choc anafilattico in seguito alla iniezione scatenante o tossica.

Se non chè anche nel dominio dell'*antianafilassi*, ebbero necessaria ripercussione le ricerche e le nuove teorie emesse nei riguardi dell'anafilassi, onde se da una parte tutti i fenomni di choc venivano interpretati come l'esponente dell'azione di fattori fisici, dall'altra si cercava di sopprimere ogni choc facendo intervenire esclusivamente agenti fisici, e in base ai risultati delle ricerche compiute si tentava di interpretare seguendo la guida di una teoria puramente fisica anche quei fatti che erano stati studiati e designati come conseguenza di reazioni e di metodi biologici.

Spetta a Kopaczewski ed alla sua scuola, come è stato già esposto, la enunciazione di una particolareggiata teoria fisica della anafilassi; ed agli stessi autori sono dovuti gli studi aventi per mira la soppressione dello choc per contatto e di quello anafilattico, usando quei mezzi fisici che lo studio delle particolari condizioni nelle quali si verifica lo choc, già di per sè suggerivano.

Così se base della produzione dello choc è una flocculazione micellare, regolata dall'intervento di determinati fattori fisici, si poteva sperare modificando questi, di ottenere la mancanza di flocculazione. Onde poichè nella flocculazione dei colloidi hanno importanza notevole e la tensione superficiale e la viscosità, si cercò di ottenere la soppressione dei fenomeni di choc o diminuendo la tensione superficiale del siero o aumentandone la viscosità, prima di metterlo a contatto con quei colloidi allo stato di gel o con quelle sospensioni microbiche che si dimostravano capaci di conferirgli il potere di produrre uno choc. Ed infatti i primi tentativi di Kopaczewski di soppressione dello choc per contatto diminuendo la tensione superficiale con l'oleato di soda, o aumentando la viscosità con la glicerina o il saccarosio diedero risultato positivo. Con gli stessi mezzi fu tolta ogni azione nociva al siero di murena o di anguilla e Kopaczewski e Vahran poterono sopprimere i fenomeni anafilattici gravi impiegando l'oleato di soda, la saponina, i sali biliari.

Continuando le loro ricerche in tal senso Kopaczewski e Rosso cercarono di rendersi ragione del meccanismo secondo il quale determinati anestetici, come già avevano indicato Roux e Besredka, Richet impedivano la comparsa dei fenomeni di choc. Partendo dagli studi di Nicloux che avevano assodato che gli anestetici penetravano nel sangue e vi si trovavano ad anestesia stabilita, in quantità fissa e determinata; essi, ricercando le modificazioni fisiche del siero degli animali anestetizzati, constatarono che la tensione superficiale del siero è notevolmente diminuita. Le loro ricerche ulteriori furono quindi indirizzate ad ottenere la soppressione dello choc usando gli anestetici ma per iniezione e secondo la dose indicata da Nicloux, senza così determinare i comuni fenomeni dell'anestesia. In tal modo evitarono la

comparsa dello choc sia per contatto che anafilattico, e ritennero infondata la ipotesi di Besredka e Roux sulla importanza del sistema nervoso nella determinazione dello choc anafilattico. Inoltre la diversa natura chimica delle sostanze che in tal modo si dimostravano ugualmente capaci di sopprimere lo choc, doveva fare ammettere che la loro azione fosse legata alla comune azione fisica di diminuire la tensione superficiale piuttosto che ad una particolare azione chimica.

Un altro metodo di soppressione dello choc indicato da Billard e da Galup era costituito dall'uso per iniezione di certe acque minerali. Il fatto fu controllato e confermato da Kopaczewski e Rosso, i quali cercando di chiarire il meccanismo di azione delle acque minerali e specialmente di quelle contenenti bicarbonato di sodio, e richiamando le osservazioni di Friedberger sul potere degli alcalini di sopprimere lo choc per contatto; constatarono che l'azione di tali acque minerali è strettamente legata al contenuto in bicarbonato sodico il quale sperimentato a contatto col siero determina un aumento notevole della viscosità di quest'ultimo. Analogamente si comporta il carbonato sodico.

Ma la concezione fisica dello choc, doveva suggerire ai nuovi fautori un altro mezzo per evitarlo, poichè se, come essi avevano dimostrato, era possibile agendo su due elementi fisici, la tensione superficiale e la viscosità, impedire la formazione di una flocculazione, non poteva forse una vasodilatazione energica impedire che gli aggregati micellari ostruissero i capillari e determinassero l'asfissia?

Fra le sostanze sperimentate il lattato di calcio e l'atropina, dotate di energica azione vasodilatatrice, sono infatti capaci di attenuare i fenomeni anafilattici. Inoltre Kopaczewski mettendo una cavia in imminenza di choc anafilattico in un ambiente carico di vapori di nitrito d'amile, vide retrocedere rapidamente i primi sintomi di choc, sì che dopo alcuni minuti la cavia, ritornata nelle condizioni sue normali e sottratta all'azione del nitrito d'amile, non presentava nemmeno in seguito alcun fenomeno di choc.

Questi i mezzi che le vedute fisiche dell'anafilassi hanno suggerito per evitare la comparsa dello choc, e la loro importanza è tutt'altro che lieve per la loro possibile applicazione nella lotta contro quelle manifestazioni morbose che sono state avvicinate all'anafilassi, o per lo meno ad una produzione di choc.

Per altro fra i metodi suggeriti dalla teoria, controllati dall'esperimento, applicati utilmente nella pratica, il metodo di Besredka delle piccole dosi e delle dosi subentranti, era stato annunciato e considerato come un metodo biologico che se non poteva, per quanto sopra è stato esposto, essere avvicinato nel suo meccanismo alla immunità ordinaria, costituiva però il mezzo che più di ogni altro meritava la denominazione di anti-anafilassi, sembrando che nella soppressione dei fenomeni di choc, avesse in tal caso parte notevole l'organismo con la manifestazione di varie e complesse azioni probabilmente sia umorali che cellulari.

Però lo studio delle reazioni che avvengono fra i colloidi ha fatto conoscere per merito di Freundlich che se una data quantità di un colloide positivo provoca la flocculazione di una data quantità di colloide negativo, si può evitare tale flocculazione quando la mescolanza sia fatta lentamente a goccia a goccia e riuscendo persino ad introdurre nel colloide negativo dosi doppie o triple di colloide positivo.

Secondo Kopaczewki ciò si verifica quando si impiega il metodo di Besredka, onde non più complessi e non ancora chiariti fenomeni di ordine biologico, ma soltanto azioni di colloidi, regolate esclusivamente dalle leggi note della fisio-chimica. Nè può essere invocato l'argomento di una specificità chimica della antianafilassi essendosi dimostrato da numerose esperienze (Biedl e Krauss, Pfeiffer e Mita, Weil, Bessau, Benjamin e Witzinger, Fischer, ecc.), che come nella soppressione dello choc per contatto, numerose e varie sostanze hanno effetto eguale così lo stato di anafilassi si può ottenere con sostanze di natura diversa da quelle usate per la sensibilizzazione dell'animale.

Se questi sono i risultati delle esperienze condotte sulla guida delle varie concezioni dei fenomeni di choc e dell'anafilassi, per giungere alla soppressione di ogni choc, e scorgendo anche nel meccanismo di azione dei metodi impiegati una conferma delle vedute sulla natura degli choc stessi; numerosi furono i tentativi

ed i mezzi suggeriti per combattere tutte quelle manifestazioni morbose che erano state in parte identificate con l'anafilassi (quali la malattia da siero, certe forme di asma, e di intolleranza per alcuni alimenti e per alcune sostanze medicamentose), in parte avvicinate invece alle altre forme di choc (quali le conseguenze delle inizioni di sostanze proteiche (choc proteinico, choc vaccinale) e di sostanze colloidali o cristalloidi, arsenobenzoli, ecc.).

Così il metodo di Besredka veniva applicato nelle due modalità, o dell'unica iniezione preventiva o delle iniezioni subentranti, per evitare gli inconvenienti della malattia da siero, inaugurando quel metodo che ebbe la denominazione di skeptofilassia; e Sicard, Paraf, Forestier indicavano col nome di topofilassia una modificazione di esso consistente nell'iniettare nella vena una piccola dose di siero, lasciando in parte il laccio stretto in maniera da arrestare completamente la circolazione dell'arto, indi nel togliere il laccio dopo 5 minuti, e dopo un ulteriore intervallo di 10 minuti praticando la iniezione totale nella vena. I risultati favorevoli ottenuti con tali metodi hanno naturalmente determinato una larga applicazione di essi, tanto più che la pratica sempre più diffusa della sieroterapia rendeva frequente la constatazione degli inconvenienti ad essa legati. E d'altra parte suggeriva il tentativo di trasportare nel campo di un'altra forma di anafilassi, quella alimentare e medicamentosa, le stesse modalità terapeutiche. Già le esperienze di Besredka, di Grineff, di Richet, avevano dimostrato la possibilità di ottenere lo stato anafilattico per via digestiva, e gli studi di Pagniez e Pasteur-Vallery-Radot, avevano fatto conoscere come molti fenomeni indicati genericamente come di intolleranza alimentare, presentassero i segni caratteristici dei fenomeni anafilattici.

Questi autori quindi pensarono di evitare la comparsa dei sintomi di intolleranza alimentare (orticaria, edemi, cefalea, dispnea, ecc.), di fronte a determinati alimenti, facendo ingerire agli ammalati un'ora prima del pasto, pochi grammi dell'alimento causa dei suddetti sintomi. Il risultato ottenuto fu favorevole nel senso che l'ammalato poteva poi nel pasto abituale ingerire anche notevole quantità dell'alimento, male tollerato, senza risentire alcun disturbo; ed il fatto venne confermato sia per le varie albumine animali (ostriche, aragoste, gamberi, uova cotte, uova crude) che per quelle vegetali. Non sempre però è possibile potere con sicurezza stabilire quale sia l'alimento causa dei fenomeni anafilattici, ed allora occorre procedere per tentativi oppure usare una sostanza che i suddetti autori hanno indicato come ad azione polivalente e che si è dimostrata, secondo le loro esperienze ugualmente utile; il peptone. Secondo Pagniez e Pasteur-Vallery-Radot è sufficiente la ingestione un'ora prima dei pasti, di un cachet contenente gr. 0,40 o gr. 0,50 di peptone per evitare la manifestazione di ogni disturbo. Applicando tecnica analoga, Héran e Saint-Girons, cercarono di combattere un caso di intolleranza grave al chinino, somministrando 5 milligrammi di solfato di chinino un'ora e mezzo prima della dose (gr. 0,40) che abitualmente determinava l'insorgenza dei fenomeni di intolleranza. Questi furono effettivamente evitati in modo completo. Osservazioni analoghe compirono O' Mallery e de Wayne in America, in due malati nei quali seguirono col metodo della cutireazione lo stato di sensibilizzazione di fronte al chinino. E mentre all'inizio la cutireazione era intensamente positiva già dopo 10 giorni di trattamento e quando i malati potevano sopportare senza alcun disturbo dosi di 2 grammi, essa era divenuta negativa.

Ricerche nello stesso senso sono state iniziate nei riguardi di altri medicamenti, antipirina, aspirina, ecc., e pare che i risultati comunicati siano concordi sulla utilità ed efficacia del metodo (Widal, Pasteur-Vallery-Radot).

Tale ordine di studi e di ricerche ha non solo il fine di evitare la comparsa di uno choc più o meno violento, ma quello di cercare la via per desensibilizzare permanentemente l'individuo di fronte a quelle sostanze che introdotte nelle vene o sottocute, o penetranti per le vie respiratorie o digerenti, creando quel particolare stato di sensibilità rivelantesi con la manifestazione di uno choc.

In questo senso i risultati sono meno favorevoli e meno concordi e ciò senza dubbio si deve da una parte alla non sempre possibile identificazione dell'antigene

sensibilizzante, dall'altra alle incertezze che ancora regnano sul problema del meccanismo intimo dell'anafilassi e quindi dell'antianafilassi. Tuttavia qualche dato positivo è stato comunicato, come quello di Lesné in un caso di intolleranza per le albumine dell'uovo, e quelli in casi di asma pei quali il metodo di Walker e di Scheppegoel delle cutireazioni con gli estratti delle varie qualità di polveri animali e vegetali ha permesso di determinare la natura dell'antigene sensibilizzante.

È opportuno notare inoltre alcuni fatti che dall'esperienza clinica avevano avuta una utile applicazione, ma che soltanto gli studi sviluppatisi posteriormente sull'anafilassi e sull'antianafilassi dovevano in qualche modo delucidare suggerendone un più vasto impiego. Già nel 1905 Weil aveva notato come le iniezioni di siero fresco di cavallo fossero di utile effetto nella cura della emofilia, e nel 1909 Wolf ed Herry partendo dal concetto che il siero agisca come albumina eterogenea, proposero di sostituirlo con una soluzione di peptone. Constatazione di notevole interesse era questa, che mentre una prima iniezione di siero o di peptone determinava la cessazione quasi immediata della emorragia, le iniezioni ripetute liberavano per un tempo assai lungo ed alle volte in modo definitivo, l'organismo della tendenza alle emorraggie. Nolf applicò tale metodo in casi di emoglobinuria parossistica da freddo e constatò che gli ammalati, anche per parecchio tempo, rimanevano refrattari di fronte all'azione del freddo. Ulteriori osservazioni di Widal, Abrami e Brissaud fecero conoscere che non era necessario ricorrere al peptone o ad un siero eterogeneo, ma che risultati identici si ottenevano con il siero del malato o col sangue in toto. Interpretando questi fatti in base a quello che gli studi sull'anafilassi e sullo choc proteinico venivano man mano verificando, si pensò che la iniezione di siero o di peptone, avesse la proprietà di ricondurre lo stato colloidale del plasma, alterato nel suo equilibrio, come ne faceva fede la crisi emoclasica presente nei suddetti stati morbosi, alle condizioni normali e si instaurò così un nuovo procedimento terapeutico che venne denominato proteino-terápia, e che Widal ritiene più opportunamente indicato col nome di terapia *anticolloidoclasica*, la cui applicazione clinica è appoggiata dalla constatazione degli effetti utili sperimentalmente ottenuti con l'impiego di sostanze proteiche, lipoidee e cristalloidi nel combattere non solo lo choc anafilattico, ma anche gli altri choc, accanto ai risultati derivanti dal metodo antianafilattico di Besredka.

Onde la proteinoterapia rappresentava un metodo di desensibilizzazione aspecifica, in contrapposto a quella desensibilizzazione specifica già applicata nella soppressione degli inconvenienti della sieroterapia e nella cura di alcune forme di asma e di intolleranza alimentare o medicamentosa. E infatti venne sperimentata nell'asma sotto la forma di autosieroterapia da Walter; autoemoterapia da Kahn e Ernsheimer e con risultati pare soddisfacenti; e da Pagniez e Pasteur-Vallery-Radot nelle forme di anafilassi digestiva con l'uso in luogo dell'alimento mal tollerato, del peptone. Se non che mentre la constatazione che, mediante l'introduzione di una sostanza estranea all'organismo e determinando uno stato di choc, si poteva ricondurre nelle condizioni normali il modificato equilibrio colloidale del plasma, riconosciuto quale elemento strettamente collegato allo stato morboso; suggeriva ed autorizzava l'impiego della proteinoterapia aspecifica, in malattie varie, dall'asma e dalle diverse forme di intolleranza alimentare all'emofilia ed alla emoglobinuria parossistica da freddo; l'ipotesi che le modificazioni improvvise provocate nell'equilibrio del plasma dalle iniezioni eterogenee, potessero esercitare una influenza favorevole nell'evoluzione di alcune malattie infettive; indicava a Widal di istituire una terapia mediante lo choc usando quale sostanza provocatrice dello choc il siero del malato iniettato nelle vene. I tentativi furono compiuti specialmente nei malati di tifo, ma con risultati che alle volte sembrarono essere nettamente favorevoli, altre volte apparirono invece negativi. Accanto al siero vennero pure impiegati il peptone (Nolf, Potel, Scully, Jobling, ecc.), le proteine microbiche sotto forma di vaccini omologhi o di vaccini eterologhi (Robineau, Hartmann, Delbet, Ludke, Cowie e H. Calhonn, Wells, Roberts e Cary), e il latte (Schmidt, Muller, Saxl, Weiss, Thiroloix, Joltrain) i metalli colloidali, le soluzioni saline. Ma questi tentativi mentre attendono ulteriori studi che possano chiarire il meccanismo

di azione, richiedono ampia conferma sperimentale e clinica perchè possano corrispondere alle esigenze volute da ogni metodo di terapia per essere razionalmente ed utilmente impiegati.

Dal primo concetto di anafilassi, si è giunti a quello più vasto della colloidoclasia che vorrebbe comprendere sotto il sintomo comune di un instabile equilibrio colloidale del plasma e i fenomeni veramente anafilattici e tutti gli altri choc che gli studi sperimentali e clinici hanno fatto conoscere, e per alcuni dei quali si è ammesso fossero la base di stati morbosi già prima diversamente interpretati. Così seguendo la via di questi studi, allo scopo e nella speranza di ottenere una nuova arma nella lotta contro la malattia, si è intesa la antianafilassi come un metodo particolare di quello più generale di una terapia anticolloidoclasica, indicando l'impiego di questa anche là dove l'esistenza di elementi che parlino per un perturbamento dell'equilibrio colloidale del plasma, rappresenta la conseguenza di una ipotesi, ma non quella di un fatto dimostrato.

E se l'applicare metodi che abbiano l'effetto di impedire la comparsa di uno choc sia anafilattico che per contatto là ove questo rappresenta tutta la manifesta sintomatologia dello stato morboso, è conseguenza necessaria e razionale della più esatta comprensione della malattia stessa; se l'impiego della produzione di uno choc può ancora essere giustificato in quei casi nei quali esistano elementi, e siano pur questi anche rappresentati soltanto da una netta crisi emoclasica; che attestino un perturbamento colloidale del plasma; non pare che soltanto la supposizione che uno choc possa giovare sia sufficiente ad autorizzare una siffatta terapia in malattie per le quali non ancora è dimostrato che esista un perturbamento colloidale del plasma e che questo inoltre sia importante elemento causale nei fenomeni che accompagnano quel determinato stato morboso. Che se anche si volesse tale modo di vedere appoggiare alla ipotesi che le infezioni microbiche costituiscano un caso particolare di anafilassi, sarebbe un volere andare oltre a quello che sino ad ora studi ed esperimenti abbiano potuto dimostrare.

***

Il fatto che l'introduzione di una sostanza estranea nell'organismo può provocare un particolare stato di sensibilità sì che una seconda iniezione praticata con un determinato intervallo di tempo, è capace di dar luogo allo scoppio improvviso di una serie di fenomeni persino mortali, ha portato alla concezione della anafilassi e dello choc anafilattico. Con gli ulteriori studi che hanno posto in evidenza la possibilità di determinare choc in tutto paragonabili a quello anafilattico, alla prima iniezione di sostanze proteiche, o di altre sostanze colloidali, si è tentato un avvicinamento di ogni choc a quello anafilattico, e si è cercato dai fatti riscontrati in essi, di ottenere la spiegazione del meccanismo secondo il quale si svolgono i fenomeni anafilattici. In questo periodo di studi si è passati così dalla teoria chimica di Richet a quella fermentativa di Friedberger, alla teoria fisica di Kopaczewski che se ha fornito una suggestiva e conveniente spiegazione del meccanismo dello choc per contatto, male si adatta a dare ragione della anafilassi che rimane ancora come un fenomeno in gran parte oscuro e che fa pensare, specie in rapporto al periodo di incubazione necessario e determinato, alla esistenza di fattori di indole biologica non ancora chiariti. La ripercussione nel campo clinico degli stati sulla anafilassi e sullo choc per contatto ha permesso di conoscere fenomeni analoghi nella determinazione e nella evoluzione di alcune forme morbose iniziando così un nuovo ordine di vedute nello studio e nella investigazione delle malattie.

Contemporaneo al sorgere ed allo sviluppo dell'anafilassi è stato quello dell'antianafilassi, che sulla guida delle varie concezioni formulate, ha cercato di utilizzare metodi vari per la soppressione dello choc, sia anafilattico che per contatto. I vari mezzi sperimentati sono stati applicati rapidamente alla patologia umana, appunto per combattere quegli stati morbosi nei quali si venivano riconoscendo elementi che ne permettevano l'avvicinamento ai fenomeni di choc.

Ma se da ulteriori studi, utilizzando mezzi di indagine nuovi e sempre più affinati, e da ulteriori osservazioni cliniche rigorosamente condotte sulla scorta delle più recenti acquisizioni sperimentali, si attende che sia nettamente stabilito il rapporto che corre tra anafilassi e choc per contatto, e sia portata nuova luce sull'importanza che i fenomeni di ordine colloidale possano avere nella malattia; il naturale bisogno di una sempre più esatta conoscenza, e la necessità di giovare a chi soffre, spingono tenacemente ad una più profonda investigazione, per la conquista di più sicure e più utili armi nella lotta contro la malattia.

Roma, settembre 1922.

BIBLIOGRAFIA.

ARTHUS. *De l'anaphylaxie à l'immunité.* Paris, 1921.
BESREDKA. *Anaphylaxie et antianaphylaxie.* Paris 1917.
BILLARD. Journ. méd. franç., 1922, n. 3.
BOUCHÉ et HUSTIN. *Chocs thérapeutiques contre chocs morbides.* Paris 1922.
FRIEDBERGER. Berl. Klin. Wochen., 1910, n. 32.
ID. Zeit für Immun., 1913, vol. 18, pag. 237.
ID. Ibid., 1914, vol. 20, pag. 405.
ID. Zeit für Hygiene, 1917, vol. 84, pag. 336.
ID. Zeit für Immun., 1918, vol. 27, p. 452.
KOPACZEWSKI. C. R. Acad. des Sc., 1917.
ID. Ann. Inst. Pasteur, 1918.
ID. Soc. Biol., 1919, vol. 82, p. 836; vol. 85, pag. 890.
ID. Ann. de Méd., 1920, vol. VII, n. 5, vol. VIII, n. 4.
LUMIÈRE. Presse Méd., 1921.
ID. Journal Méd. franç., 1922, n. 3.
PAGNIEZ. Ibid., 1922, n. 3.
PAGNIEZ et PASTEUR, VALLÉRY-RADOT. Ann. de Méd., 1920, vol. VIII, n. 4.
RICHET CH. *L'Anaphylaxie.* Paris 1912.
RICHET FIL. Journ. Méd. franç., 1922, n. 3.
TINEL et SANTENOISE. Journ. Méd. franç., 1922, n. 3.
WIDAL, ABRAMI, LERMOYER. Presse Méd., 1922.
WIDAL, ABRAMI, BRISSAUD. Presse Méd., 1920, n. 19.
ID., ID., ID. Presse Méd., 1921, n. 19.

Diritti di proprietà riservata. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel* POLICLINICO *o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

Roma, 1923 — Tip. Cartiere Centrali. L. POZZI, ed. *resp.*

Anno XXX Roma, 1° Luglio 1923 Vol. XXX-M (fasc. 7)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

fondata da GUIDO BACCELLI

DIRETTA DAL

Prof. VITTORIO ASCOLI

Direttore della R. Clinica Medica di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o *le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

R. ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DI ROMA
diretto dal prof. V. ASCOLI

Varietà cliniche della leucemia acuta

per il prof. GHIRON MARIO, assistente.

Il quadro clinico della leucemia acuta è quello di una malattia infettiva grave che abitualmente inizia improvvisamente; in casi più rari è preceduta da uno stato anemico simile all'anemia perniciosa (Litten). La febbre elevata può essere accompagnata da sintomi clinici così disparati che, l'ipotesi diagnostica non viene posta, se un accurato esame del sangue non viene praticato. Talora, con lo stesso esame ematologico la diagnosi può essere dubbia e discutibile. I fenomeni più frequenti, secondo l'esperienza degli Autori, sono: le ulcerazioni del cavo orale (necrosi o affezioni difteriche, gangrenose), le angine, la nefrite acuta emorragica, la diarrea profusa, i dolori e gonfiori articolari, le diatesi emorragiche (da qualche ecchimosi azzurrognola passata inosservata, alla porpora semplice, alla porpora fulminante e alle diatesi emorragiche gravi universali). Le emorragie sono date come fenomeni frequenti al-

l'inizio, costanti nell'acme o al termine della malattia. Costante è l'anemia rapidamente progressiva in rapporto con fenomeni di diminuita produzione di globuli rossi e fenomeni di emolisi. Ma sarebbe assurdo il volere costituire dei tipi di leucemia acuta; il polimorfismo clinico è la regola; per questo carattere, forse molte forme non vengono diagnosticate, e perciò la leucemia acuta è ritenuta una forma assai rara.

Così vi sono forme che decorrono col quadro di una setticemia o di un tifo grave, di una polmonite, di una endocardite, e solo l'esame del sangue può ovviare l'errore. I sintomi, propri delle leucemie croniche, sogliono essere appena accennati (le ghiandole di poco ingrossate, la milza quale è nelle malattie infettive). Più difficile invece è l'interpretazione clinica quando la forma assume il quadro degli infiltrati neoplastici, per esempio, nel cloroma dei bambini, o nel rigonfiamento delle ghiandole salivari o della regione anale. Il decorso è rapidamente mortale, da tre mesi a pochi giorni. Raramente sono state osservate remissioni.

Da quanto precede, lo studio del quadro ematologico merita la massima considerazione. Esaminando il problema dal punto di vista storico lo si può dividere in tre periodi, rappresentati da Fraenkel, Schultze e da Sternberg.

Fraenkel che per il primo descrisse in forme febbrili acute, la presenza di un numero più o meno considerevole di elementi bianchi anomali, li interpetrò come forme giovanili di linfociti. Col progredire della tecnica di colorazione fu rilevato da Schultze che almeno in molti casi tali cellule anomale erano da riferirsi alla serie mieloide per la presenza di forme di passaggio con granuli neutrofili e basofili, che venivano messi in evidenza sia con il metodo dell'ossidasi che con la colorazione panottica del Pappenheim. Nel 1905 lo Sternberg volle presentare il problema sotto nuova veste, cercando di dimostrare come nelle forme di leucemia acuta, con presenza di elementi mieloidi questi dovessero essere interpretati come una reazione secondaria midollare alla malattia infettiva che costituiva il quadro dominante e che poteva essere di eziologia diversa (sepsi da streptococco, polmonite, ecc.), paragonando la reazione leucemica alla leucocitosi che avviene nella maggior parte delle malattie infettive e ritenendo che la speciale reattività midollare in certi individui potesse dare spiegazioni della mielemia. Da queste sindromi egli volle completamente separare quelle a reazione linfoblastica (con grosse cellule a nucleo voluminoso costituito da intreccio compatto di cromatina e con nucleoli e scarso protoplasma basofilo), forme che egli ritenne si dovessero classificare fra le leucosarcomatosi. L'esame anatomico ed istologico dei casi osservati dallo Sternberg costituiva la base su cui egli appoggiava il suo modo di vedere. Esso dimostrava un accrescimento atipico del linfoma in quanto era scomparso il tessuto di sostegno, trasformato in tessuto linfoide, e aveva la tendenza più o meno spiccata all'invasione dei tessuti circostanti. Alcuni seguaci di questo modo di vedere pensarono che la leucemia acuta linfoblastica potesse rappresentare un anello di congiunzione fra leucemie e linfosarcomi i quali non sono costituiti di cellule più o meno voluminose (a tipo di linfociti o di linfoblasti) contenute in un tessuto reticolato connettivale, ma presentano essenzialmente un disor-

dinato accumulo di elementi linfoidi che sono disposti *senza architettura in un tessuto fibrillare scarso o mancante*. Così seguendo questi concetti le leucemie linfatiche acute avrebbero in comune con i sarcomi la tendenza all'invasione, i sarcomi avrebbero in comune con le leucemie linfatiche acute la presenza nel sangue circolante dello stesso tipo cellulare (linfoblasto-linfocito). Inoltre da un punto di vista istologico sono stati descritti tanto nella leucemia acuta quanto nei sarcomi linfatici, capillari vasali infossati in pieno tessuto con la parete vasale confusa con la trama del tessuto stesso in modo che il sangue si trova a contatto con gli elementi neoplastici. Con questa osservazione hanno creduto di poter dimostrare il meccanismo per il quale si ha il passaggio in circolo degli elementi sia nella leucemia acuta che nei sarcomi. Era stata data importanza al volume cellulare; ma da varii Autori sono state descritte col nome di leucemia acuta linfatica o col nome di leucosarcomatosi, forme a grosse cellule (linfoblasti), forme a piccole cellule (linfociti o microlinfoidociti) e forme miste. Da quanto precede risulta che la pura osservazione ematologica è sovente insufficiente per la diagnosi, tanto che lo Ziegler propose di abolire il concetto di leucemia linfatica acuta e di ritenere solo quello di leucemia mieloide acuta, il cui reperto ematico è più risolutivo. Però se la nostra completa ignoranza eziologica è la causa di tale confusione, un esame accurato del quadro clinico nel suo complesso, posto a confronto infine coi dati anatomici, può rendere le idee più chiare e far discernere all'atto pratico una leucosarcomatosi da una leucemia linfatica acuta. E per questa dimostrazione servono i casi stessi descritti dallo Sternberg, e molti altri che si trovano ormai raccolti nella letteratura e infine il caso di leucemia linfatica acuta studiato in Clinica e che in seguito verrà preso in esame. Prendendo in considerazione le storie cliniche riferite dallo Sternberg, compreso un caso di leucosarcomatosi di origine timica a rapido decorso (circa venti giorni) si rileva:

1. La mancanza del quadro clinico proprio delle forme infettive acute (febbre elevata, modico tumore di milza, lingua settica, ecc.). (Fenomeni mancanti nel caso dello Sternberg);

2. La presenza invece di un punto di origine del tumore, per esempio *il timo* e di *voluminose* metastasi;

3. La diffusione di esso ai tessuti circostanti.

Questi dati hanno nel reperto anatomico la più ampia conferma per la diffusione del tumore oltre i tessuti linfatici, pur rimanendo il reperto ematologico identico a quello di una leucemia linfatica acuta. Per questi caratteri sarà possibile, nella maggior parte dei casi, delimitare un quadro di leucemia linfatica acuta da un quadro di leucosarcomatosi.

Invece il quadro ematico della leucemia acuta con cellule mieloidi (forma molto più frequente della linfatica) è di diagnosi più chiara per la caratteristica presenza di un numero più o meno notevole di mielociti con granulazioni neutrofile. Sono scarsi e talora assenti i mielociti eosinofili e basofili (a differenza della leucemia cronica). Le forme immature senza granuli talora prevalenti nella formola ematologica, presentano caratteristiche che le distinguono dalle forme immature linfatiche per il nucleo ovalare o reniforme costituito da

una rete a maglie rilasciate, nei cui spazi chiari la sostanza acromatica del nucleo è evidente. Il nucleo è sprovvisto di nucleoli e il protoplasma sempre abbondante e debolmente basofilo. Talora la basofilia è rappresentata da un alone azzurro periferico. Nel protoplasma sono costanti i vacuoli, talora con inclusioni a guisa di bastoncini o di piccole zolle azzurrofile. Il volume di queste cellule è variabile, a volte molto grosse, ricordante il tipo embrionale, a volte più piccole (leucemie a piccoli mieloblasti). Ma non è da ritenersi che esse possano essere l'esponente di una reazione mieloide paragonabile alla leucocitosi delle malattie infettive; perchè per quanto numerose possono essere le cellule immature esponenti di una reazione midollare a malattie infettive, queste sono costituite sempre da elementi normali quali i mielociti che dimostrano evidente tendenza alla naturazione verso i metamielociti e i polinucleati neutrofili, che sono sempre in prevalenza e notevolmente aumentati di numero, sia assoluto che relativo; invece nelle leucemie mieloidi si osserva un prevalere di elementi atipici, la loro incapacità ad evolvere verso forme mature e una diminuzione relativa ed assoluta di polinucleati neutrofili. Infine il reperto ematico e il quadro istologico del midollo osseo dimostrano così evidente deviazione dalla norma da costituire il fatto più importante che maggiormente colpisce la nostra osservazione nel quadro della leucemia mieloide acuta. E di questa asserzione i numerosi casi descritti nella letteratura e quello accuratamente studiato nella Clinica e che ora verrà descritto, ne costituiscono una chiara dimostrazione.

CASO. I. - *Leucemia acuta a cellule mieloblastiche.* — Muratore, celibe, di anni 20. Nessun dato notevole negli ascendenti. È primogenito, due altri fratelli morirono da bambini. Ha trascorso una fanciullezza e una giovinezza normale e i genitori asseriscono che non fu mai seriamente ammalato prima del febbraio u. s. Nel febbraio senza alcuna causa occasionale precedente fu colto improvvisamente da brivido e febbre che raggiunse i 40°. Questa temperatura con qualche remissione si protrasse per alcuni giorni e l'unico fatto morboso osservato fu un rapido impallidimento della cute e delle mucose che si mantenne invariato fino al momento del suo ingresso in Clinica. In questo periodo (dal febbraio al maggio) la febbre si mantenne continua ma meno elevata che nei primi giorni, alla febbre ed al pallore si aggiunse un rapido decadimento dello stato generale e una sensazione di profonda astenia. Ai primi di maggio fu notata una suppurazione alveolo-dentaria che coinvolgeva la mucosa gengivale. Nessuna emorragia della cute nè delle mucose. Scarsa tosse con escreato muco-purulento. In Clinica viene osservato: un habitus marcatamente timico-linfatico, il paziente ha 20 anni ed ha l'aspetto di un ragazzo di 12 anni, imberbe, con scarsi peli sul pube, è alto m. 1.60, esiste una maggiore lunghezza degli arti superiori ed inferiori rispetto al tronco di quello che si ha normalmente, la cute e le mucose visibili estremamente pallide e succulente, lieve tinta subitterica. L'apparato linfatico mette in evidenza numerosi gangli linfatici ingrossati nelle varie stazioni linfatiche, alcuni grossi come una nocciola, bene individualizzabili. Tonsille aumentate di volume. La respirazione superficiale è frequente. Il paziente ha fame d'aria. Nell'apparato respiratorio si nota una ipofonesi apicale sinistra e quivi si ascoltano numerosi rantoli. L'aia cardiaca è lievemente aumentata nel suo diametro trasverso e alla ascoltazione il primo tono è accompagnato e seguìto da un rumore di soffio a carattere dolce. L'addome non meteorico, non dolente, presenta un'aia epatica ingrandita debordando il fegato tre dita dall'arco costale. La milza deborda due dita ed è modicamente indurita di consistenza. L'infermo fu degente per sei giorni durante i quali ha presentato una febbre modica, irregolarmente remittente. L'esame oftalmoscopico ha posto in evidenza grosse emorragie macu-

lari e paramaculari. Un primo esame del sangue ha fornito i seguenti risultati: emoglobina 40 %, globuli rossi 1,200,000, globuli bianchi 65,000.

L'esame dello striscio di sangue colorato col May-Grunwald-Giemsa dà i seguenti risultati: globuli rossi alterati per forma e volume, non megalociti, non megaloblasti, non emazie granulose, assenti i normoblasti. I globuli bianchi sono rappresentati per un piccola percentuale, circa l'8 %, da polinucleati neutrofili, nessun polinucleare eosinofilo nè basofilo. La grande maggioranza dei leucociti è rappresentata da elementi mononucleati di dimensioni tre-quattro volte un globulo rosso, con grande nucleo e citoplasma bene distinguibile. Il nucleo di forma ovoidale o reniforme non è molto ricco di cromatina (leptocromatico). Si riesce sempre a vedere la sostanza acromatica del nucleo fra le maglie rilasciate della cromatina. Non si osservano nucleoli ma, in taluni, vacuoli di varie dimensioni. Il citoplasma nella maggior parte degli elementi non presenta granulazioni, è basofilo e presenta una zona chiara perinucleare ed una più intensamente colorata periferica. In altri elementi si rinvengono granulazioni basofile, in altre granulazioni neutrofile e in questi il citoplasma è lievemente acidofilo. Numerose forme degenerative con protoplasma vacuolizzato. Mononucleati azzurrofili 1-2 %. Scarse cellule del Rieder. Assai scarso il numero delle piastrine. La reazione dell'ossidasi positiva. Abbiamo dunque elementi caratteristici della serie mielocitica con varie specie di granulazioni, le quali stanno ad indicare uno stato di iperproduzione midollare della serie bianca (mentre è assai scarsa la reazione della serie rossa). La resistenza globulare si inizia a 0.42 ed è totale a 0.22. La reazione di Wassermann e l'emocoltura sono negative. Un esame di sangue praticato il giorno prima della morte dà il seguente risultato: emoglobina 20 %, globuli rossi 600,000, globuli bianchi 75,000, rimane pressochè invariato il reperto qualitativo. Gli esami dell'orina hanno dimostrato tracce di albumina e di indacano, assente la urobilina, l'emoglobina e i pigmenti biliari; il sedimento è negativo. Le principali note dell'esame necroscopico sono le seguenti: ghiandole linfatiche numerose all'inguine e alle ascelle che raggiungono le dimensioni di grossi fagioli, di colorito pallido, la sostanza corticale non è bene distinguibile dalla sostanza midollare. Alla superficie cerebrale si notano piccoli infiltrati emorragici nella pia. Ghiandole linfatiche del mediastino e peribronchiali aumentati di volume. Timo persistente. Nessuna alterazione alle valvole cardiache. Miocardio tigrato. Piccolo focolaio di broncopolmonite tubercolare attorno ad un focolaio caseoso. Fegato aumentato di volume, anemico, con piccole emorragie sottocapsulari. Milza aumentata di volume (300 gr.).

Rene anemico. Necrosi del periostio in corrispondenza degli alveoli del mascellare superiore di destra. La sezione del femore mostra la trasformazione del midollo giallo in rosso nella porzione epifisaria inferiore, nell'epifisaria superiore il midollo ha aspetto pioide. Il midollo costale ha l'aspetto rosso-scuro. I principali reperti dell'esame istologico sono i seguenti:

Milza. — I follicoli sono di grandezza svariata e taluni deformati. Il vaso centrale e i capillari sono inalterati. L'aumento di volume dei follicoli è dato dalla presenza più o meno abbondante di elementi immaturi del tipo mielocitico. Nella polpa i seni venosi sono evidenti e contengono abbondante quantità di elementi bianchi. Le trabecole e i setti non sono ispessiti. Tanto nei follicoli che nella polpa e nei seni venosi si rinvengono numerose plasmacellule, con nucleo a ruota di carro e abbondante citoplasma. Negli elementi propri della polpa numerosi granuli emoglobinici e globuli rossi fagocitati. Gli endoteli dei seni sono rigonfi. Nelle ampie vene della milza numerosi leucociti mononucleati.

Fegato. — Il lobulo epatico è profondamente alterato per l'atrofia della cellula epatica più o meno intensa secondo le zone (atrofia rossa). I capillari intralobulari sono assai dilatati e contengono abbondanti elementi bianchi del sangue. Le cellule del Kupfer sono voluminose e a forma ovalare, in esse si scorge una intensa fagocitosi di pigmenti ematici. Scarso numero di plasmacellule. Negli spazi interacinosi si ha modico infiltrato degli elementi mieloidi senza neoformazione di reticolo.

Midollo osseo. — Presenta un abbondante numero di elementi indifferenziati, non granulosi, quali furono descritti nel sangue, un numero più scarso

di elementi granulosi, plasmacellule in discreta copia, scarsi invece gli elementi immaturi della serie rossa, rarissimi i megacariociti.

Il quadro clinico della leucemia acuta mieloblastica si presenta in questo caso con tutti gli attributi fondamentali che sono stati assegnati dai diversi Autori a questa forma morbosa: la costituzione timica-linfatica come substrato, l'insorgenza brusca, come suole insorgere qualunque forma infettiva grave, con febbre elevata e rapida anemizzazione, la periostite gangrenosa, infine il reperto ematologico. Per quanto attenuate, non mancavano le emorragie clinicamente dimostrabili, nella retina, e nelle fosse nasali; un modico ingrossamento del fegato e della milza e un modico ingorgo dei gangli linfatici nelle stazioni ascellari e inguinali, le ghiandole linfatiche mobili, non dolenti; delle ossa solo lo sterno modicamente dolente.

Questi sintomi che nel loro complesso costituiscono un quadro chiaro della leucemia acuta meritano di essere partitamente esaminati.

Molti Autori, tra cui deve essere citato lo Jochmann, hanno dato una particolare importanza alle lesioni gangrenose del cavo orale che si manifestano spesse volte in rapporto con una infiltrazione leucemica della mucosa e la cui sede preferita sono le gengive che, come nel nostro caso, si trovano in alcuni punti rigonfie, facilmente sanguinanti, ricoperte di una patina grigiastra simile a quella che si riscontra nella difterite o nella gangrena, e che per decomposizione producono un odore nauseabondo. Tali fenomeni gangrenosi osservati all'inizio della malattia hanno fatto sospettare, come appare dalla letteratura, che quella potesse essere la porta d'ingresso del supposto agente infettivo. Nel caso nostro questa gangrena intervenne dopo circa due mesi dall'inizio del processo febbrile ed il reperto anatomico ha dimostrato che essa era dovuta ad un'infiltrato leucemico della mucosa gengivale. Alle facili emorragie che in tali condizioni avvengono e all'attecchimento e moltiplicazione di germi della cavità boccale si deve attribuire l'insorgenza del processo gangrenoso stesso. Si è voluto da taluni autori dare importanza al fermento proteolitico contenuto nei mieloblasti che costituiscono l'infiltrato: il quale fermento digerendo la mucosa faciliterebbe la formazione del processo gangrenoso, ma tale presupposto teoretico non è suffragato dalla prova sperimentale (ponendo i mieloblasti a contatto con una piastra di gelatina) e così è da dirsi per il nostro caso. Come pure si rileva che si possono avere tali focolai gangrenosi senza che perciò debbano passare in circolo germi comuni che sono stati spesso riscontrati nelle leucemie acute e ai quali per opinione concorde non è da attribuire nessuna importanza eziologica per il processo stesso. Nel nostro caso l'emocoltura negativa dimostrava che tale complicanza non era avvenuta. Sul modico ingrossamento della milza vi è da osservare che così avviene nella grande maggioranza dei casi e che da questo punto di vista non vi è differenza tra leucemia linfatica acuta e leucemia mieloide acuta, mentre nella forma mieloide cronica è costante un voluminoso tumore di milza. Le annotazioni sul reperto ematologico devono essere fatte armonicamente al reperto istologico poichè non è assolutamente possibile la comprensione di un quadro ematologico senza l'osservazione dei tessuti emopoietici. È degno di particolare rilievo lo stato anemico; l'ammalato che entrò in Clinica con circa 1,500,000 globuli rossi, moriva dopo una settimana avendo poco più di 500,000 globuli rossi. È

degno inoltre di considerazione il fatto anamnestico che una rapidissima anemizzazione fu osservata nei primi giorni di malattia. Il sangue non dimostrava segni di rigenerazione midollare eritroblastica e lo attestava la mancanza assoluta di forme giovani e nucleate di globuli rossi, non megaloblasti. Restava inoltre da spiegare come una rapida distruzione di globuli rossi non era accompagnata da ittero nè dalla presenza nelle orine di emoglobina, urobilina, bilirubina. Ricordando il reperto istologico del midollo sia costale che femorale, occupato nella quasi totalità da elementi mieloidi e una grande maggioranza senza granuli, e per la deficienza di focolai eritroblastici, è logico pensare che per l'iperplasia del tessuto leucemico vi sia una deficienza di produzione di globuli rossi, un midollo aplastico dal punto di vista eritrogenetico, fenomeno del resto già segnato in alcuni casi di leucemia acuta mieloblastica. Ma il secondo ordine di fenomeni inerenti all'emolisi è di più complessa interpretazione. L'esame della polpa splenica ci attesta una intensa eritrocateresi e le cellule del Kupfer, rigonfie e cariche di frammenti di globuli rossi, dimostrano che anche nel fegato i fenomeni eritrolitici sono attivi; però non esiste, come ad esempio negli itteri emolitici un'abbondante raccolta di bile densa e picea nella cistifellea, anzi nel nostro caso la cistifellea è pressochè vuota. Non esiste affatto indizio di deposito di pigmenti biliari nè nello spessore della cute marcatamente pallida nè in alcun altro tessuto. Non esiste la presenza di bilirubina nel sangue. Ma, fenomeno di grande importanza, le cellule epatiche sono in gran parte atrofiche e distrutte. Come risulta dalla descrizione istologica, il lobulo epatico è profondamente alterato, i capillari intralobulari sono assai dilatati e sovente nella porzione centrale del lobulo non si scorgono più cellule epatiche, ma tutto lo spazio è occupato dai capillari, che contengono abbondanti elementi bianchi, e dall'endotelio dei capillari stessi voluminoso carichi di frammenti di globuli rossi e di pigmento ematico. La reazione del ferro è *positiva*.

Dunque non ostante l'evidente distruzione globulare manca l'aumento di produzione dei pigmenti biliari che ne dovrebbe essere la logica conseguenza. E questo si osserva in un caso in cui la cellula è profondamente alterata o necrotica. In rapporto con l'importanza che oggi da molti autori si vuole attribuire al sistema reticolo-endoteliale e alle cellule del Kupfer in specie, per la trasformazione del pigmento emoglobinico in pigmenti biliari indipendentemente dalla funzione della cellula epatica, ecco si presenta un caso in cui la distruzione globulare è intensa, la cellula epatica è anatomicamente profondamente alterata, in cui le cellule dei seni splenici e particolarmente le cellule del Kupfer si mostrano iperfunzionanti (intensa fagocitosi). Purtuttavia non esiste alcun dato che possa dimostrare la trasformazione del pigmento emoglobinico in pigmenti biliari e anzi questi sembrano notevolmente diminuiti come lo dimostra lo scarso contenuto della cistifellea in bile, la mancanza dei pigmenti biliari nei tessuti, la mancanza dei pigmenti biliari e di urobilina nelle orine.

La trasformazione dell'emoglobina nell'organismo e la relazione con la formazione dei pigmenti biliari è un processo complesso e tutt'altro che chiarito. Essa si compie normalmente nella milza e nelle cellule epatiche ma, secondo

l'opinione di molti autori, anche i tessuti connettivali e in modo speciale il tessuto reticolo-endoteliale sembra che posseggano almeno in parte questa capacità. E sopratutto la scuola francese del Widal e dell'Abrami ha cercato di dimostrare che nella emoglobinemia dell'ittero emolitico le pareti vasali trasformano in bilirubina una parte dell'emoglobina.

Questa proposizione è stata contradetta con fatti importanti da altri e tra questi cito lo Zoia nella sua recente relazione sull'argomento.

Invece è un fatto dimostrato che l'emoglobina può dare origine nelle pareti vasali ad altri prodotti pigmentati che si differenziano dalla bilirubina perchè contengono ferro (come si può dimostrare nei preparati istologici con la reazione microchimica del bleu di Prussia).

La natura del pigmento ferruginoso non è nota, sembra una mescolanza in cui si trova idrato ferrico e composti organici in vario stadio di decomposizione che non rappresentano un punto di passaggio verso la bilirubina, anzi il più delle volte fu osservato che dove l'un derivato si formava mancava l'altro (focolai emorragici, itteri emolitici). Esso si trova, come nel caso nostro, nei capillari intraepatici, nelle cellule della polpa splenica, nei gangli linfatici, nei reni, mentre i pigmenti biliari in minime traccie si trovano sono nei lobuli epatici ove il danno è stato poco rilevante e la cellula appare discretamente conservata.

Ho voluto segnalare questo fenomeno perchè mette in evidenza la possibilità di una intensa emolisi, di una intensa fagocitosi e trasformazione in pigmento ferruginoso da parte delle cellule reticolo-endoteliali in opposizione al fatto della scarsa quantità dei pigmenti biliari rinvenuti in un caso ove la cellula epatica era profondamente alterata (atrofia rossa).

Il secondo punto che merita di essere rilevato riguarda il reperto anatomico del midollo osseo, milza, fegato, gangli, in rapporto con la produzione e con il passaggio in circolo degli elementi bianchi rinvenuti nel sangue. La trasformazione midollare si impone per la diffusione alle ossa lunghe e piatte e per la abbondanza nel midollo stesso degli elementi rinvenuti nel sangue che, occupando negli esami per striscio quasi tutto il campo microscopico, fanno apparire scarsi gli elementi immaturi della serie rossa e i mielociti eosinofili e basofili. Fa contrasto a questo reperto midollare la quantità relativamente esigua che di simili cellule si rinviene nella polpa splenica e negli spazi triangolari del fegato.

Certo il reperto della polpa splenica, nel nostro caso, differisce considerevolmente dal reperto che si incontra nella leucemia mieloide cronica dove la trasformazione o metaplasia mieloide ha sostituito il tessuto proprio della milza e per l'abbondante irrorazione sanguigna e la fragilità vasale si sono prodotte numerose trombosi e infarti.

Ma appunto perchè nel nostro caso il tessuto splenico è conservato e, come risulta dalla descrizione istologica, si rinvengono in alcuni punti accumoli di elementi mieloidi, si può riesaminare il problema patogenetico: « se questi noduli mieloidi siano di origine splenica o se siano originati da elementi che il circolo sanguigno ha trasportato dal midollo osseo alla polpa splenica ».

Il nocciolo della questione sta nel fatto: se normalmente esistano nella polpa splenica e quindi negli altri tessuti emopoietici dell'adulto cellule embrionali capaci di originare in situ il nodulo mieloide reagendo come le cellule analoghe del midollo osseo ad uno stesso stimolo morboso.

Cellule di sicura natura mieloide sono state osservate solamente nell'embrione.

Hirschfeld ha osservato in molte forme infettive sia nella milza che nelle ghiandole linfatiche la comparsa di noduli mieloidi con elementi neutrofili ed eosinofili.

Il Pappenhein e sopratutto il Ferrata in questi ultimi tempi hanno ritenuto che la genesi autoctona dei nodi mieloidi nelle leucemie acute o croniche fosse da porsi in rapporto con la capacità di alcune cellule avventiziali (emoistioblasti) in determinate circostanze non solo di mobilitarsi e rispettivamente di fissarsi emettendo fibrille connettivali ma di produrre nel loro protoplasma dei granuli che possono avere proprietà tintoriali neutrofile, eosinofile e basofile; per questo fatto esse sono state ritenute dal Ferrata formatrici dei noduli leucemici.

Debbo però asserire che non mi è mai occorso di vedere la trasformazione di questi elementi in cellule della serie mieloide con la morfologia che noi conosciamo, cioè non ho mai osservato forme di passaggio dalla cellula avventiziale alla cellula mieloide e il solo fatto di possedere granuli non autorizza a porli in una stessa serie con elementi che per forma nucleare e protoplasmatica del tutto ne differiscono. In un solo caso di mia osservazione, in cui gli elementi a carattere avventiziale o endoteliale erano abbondantissimi in circolo, osservai graduali forme di passaggio da quelli al monocito circolante, non mai verso il mielocito.

In base a questi fatti non si può dimostrare l'origine autoctona locale dei noduli mieloidi da cellule reticolo-endoteliali. Si può solamente pensare che i noduli perivasali che si rinvengono nelle leucemie abbiano origine dal reticolo-endotelio stimolato, ma questi non hanno la conformazione istologica delle iperplasie midollari. Nel nostro caso in cui le lesioni spleniche sono poco marcate si vede che il follicolo anche se contiene elementi mieloidi conserva abbastanza bene la sua tessitura, parimenti la polpa e i seni hanno conservata la struttura normale e fra gli elementi propri della polpa si rinvengono cellule immature del tipo mielocitico in quantità più o meno considerevoli; ma la loro disposizione istologica, la loro trama non ricorda per nulla l'architettura propria del nodo mieloide che si è osservato nel midollo osseo. Credo di una certa importanza mettere in rilievo la tessitura di un nodo iperplastico leucemico che dal punto di vista della sua patogenesi ha almeno altrattanta importanza della fine indagine citologica dell'elemento singolo.

Non si può d'altra parte escludere che la lentezza della corrente sanguigna nella polpa splenica non possa permettere ad elementi dotati di viva proprietà proliferativa di attecchire e produrvi il nodulo leucemico.

Con questo modo di considerare i fenomeni si ha certo uno schema meno chiaro e semplice ma più completo e più solidamente appoggiato alla realtà dei fatti anatomici.

Caso II. - *Leucemia acuta a cellule linfoblastiche e linfocitiche.* — Contadino, celibe, di anni 21. Nulla di notevole negli ascendenti e collaterali. A sette anni parotite suppurata e poco dopo reumatismo articolare, recidivato a 11 anni. Ricorda di essere stato sempre pallido. A 15 anni consultò un medico per un dolore a carattere continuativo alla regione splenica che non s'accompagnava nè a febbre nè ad altri fenomeni concomitanti. Il medico riscontrò una milza ingrandita. A 18 anni un altro medico ritrovò pure la milza aumentata di volume. A 20 anni per una terza volta fu riscontrata splenomegalia. Nell'agosto 1922 il paziente cominciò ad accusare malessere vago, elevazioni termiche giornaliere e un notevole senso di stanchezza. Ha avuto qualche volta epistassi, ha notato un progressivo pallore della cute e delle mucose. Non risulta che si sia contagiato di lue. All'esame obbiettivo si notano le scadenti condizioni di nutrizione, il pallore accentuato della cute e delle mucose, le quali si presentano succulenti, non edematose, numerosi gangli ingrossati agli inguini e alle ascelle, la tonsilla di destra è notevolmente tumefatta, nessun'altra alterazione a carico del cavo orale. L'apparato respiratorio non presenta nulla di rilevante. Il cuore si presenta allargato nella sua sezione trasversa e alla ascoltazione il primo tono è seguìto da un soffio prolungato e aspro. Il fegato in alto arriva alla quinta costa, in basso deborda quattro dita, è modicamente aumentato di consistenza, la superficie è liscia ed indolente. La milza in alto arriva all'ottava costa, in basso raggiunge la linea ombelicale trasversa, modicamente dura, elastica, a superficie liscia. L'esame ematologico dà i seguenti risultati: emoglobina 40 %, globuli rossi 1,350,000, valore globulare 1.3, globuli bianchi 4,100. L'esame dello striscio colorato dimostra alterazioni di volume e di forma dei globuli rossi, emazie granulose, megalociti. Il conteggio percentuale dà: polinucleati neutrofili 12 %, eosinofili 2 %, basofili 0, linfociti e linfoblasti 82 %, monociti 4 %, megaloblasti 2 %.

L'esame delle orine è negativo (non urobilina).

L'esame delle feci, per la ricerca del sangue e dei parassiti è negativo. La temperatura ha presentato un tipo irregolarmente intermittente nei primi giorni, remittente di poi e progressivamente ascensionale nei primi 15 giorni per declinare nella settimana successiva fino a divenire normale o subnormale per altri 7 giorni, dopo i quali ha presentato un nuovo ciclo ascensionale durato altri 20 giorni, in capo ai quali avvenne la morte. In corrispondenza coi periodi di maggiore elevazione termica si notava un aumento di volume della milza e dei gangli linfatici e diminuzione nei periodi di remissione febbrile. In successivi esami ematologici si nota una diminuzione di globuli rossi e di globuli bianchi, rimanendo invariato l'esame morfologico. Nell'orina si nota urobilina. Una settimana prima della morte viene messo in rilievo un improvviso e ragguardevole aumento dei globuli bianchi che raggiunge la cifra di 84,000 di cui il 93 % consta di elementi indifferenziati (4 %), linfoblasti (9 %), linfociti (80 %), scarse cellule dei Turk. Tale reperto ematologico con poche variazioni qualitative persiste fino alla morte. Le ricerche sugli elementi bianchi dimostrano negativa la reazione dell'ossidasi. Assenti le forme granulose fra i mononucleati e l'esame delle grandi cellule dimostra che esse hanno un nucleo assai voluminoso costituito da un intreccio denso di filamenti cromatici con due o più nucleoli. Il protoplasma scarsissimo e intensamente basofilo costituisce un sottile alone perinucleare. Oltre a questo tipo cellulare ve ne esiste una piccola percentuale che non dimostra alcun carattere differenziale possedendo un nucleo a reticolo rilasciato e debolmente colorabile, con nucleoli azzurri e protoplasma piuttosto abbondante, basofilo. Anche questi elementi non dànno la reazione dell'ossidasi. Gli elementi più piccoli sono del tutto simili ai comuni linfociti del sangue circolante. Non vi sono cellule a protoplasma vacuolato. Si notano alcune figure di mitosi nucleare. Gli altri esami del sangue davano una diminuzione della velocità di coagulazione, una diminuzione della retrattività del coagulo, coagulo bianco, la resistenza globulare normale. La coltura del sangue nei terreni comuni e nei comuni animali da laboratorio ha dato risultato negativo. I principali reperti dell'esame anatomico sono i seguenti: i polmoni ed il cuore sono macroscopicamente normali, non vi sono stravasi sanguigni nè nelle pleure nè nel pericardio. La mucosa gastrica è congestionata e il tratto intestinale duodeno-ileo presenta qualche chiazza emor-

ragica. Il fegato congesto pesa 2200 grammi. La milza 800 grammi. Nessuna lesione macroscopicamente rilevabile nei reni. Le stazioni linfatiche presentano gangli modicamente ingrossati. Il midollo osseo rosso nelle coste e nel femore dimostra la predominanza di cellule linfoidi con gli stessi caratteri citologici dei linfoblasti del sangue circolante. I mielociti granulosi, eosinofili, basofili e neutrofili sono sensibilmente diminuiti come pure scarsi i normoblasti, invece si rilevano aggruppamenti cellulari i quali dimostrano nella loro porzione centrale elementi a tipo megaloplastico, circondati da cellule linfoidi.

Milza. — La capsula è lievemente ispessita, il numero dei follicoli diminuito. Nei follicoli si osserva parziale fibroadenia, caratterizzata da notevole ispessimento delle fibre del reticolo che appaiono come blocchi uniformemente tinti dall'eosina e che includono nelle strette maglie elementi del follicolo. Nel reticolo ispessito si notano fibroblasti. Le arterie di Schweigert-Scheidel sono bene distinguibili per la spessa parete di connettivo che dimostrano. La sclerosi del reticolo non è ugualmente distribuita nei vari territori. Negli elementi del reticolo si nota fagocitosi esercitata dagli elementi stessi a carico dei linfociti e si osservano tutte le fasi della distruzione degli elementi fagocitati. I cordoni della polpa sono aumentati di volume per la presenza di numerosi elementi con carattere linfoblastico. Le cellule globulifere sono molto scarse. Tra gli elementi del reticolo spiccano plasmazellen polinucleate ed eosinofili discretamente aumentati di numero. I seni della polpa presentano un lume vario, alcuni molto ampio, altri ristretti dall'abbondanza degli elementi che si rinvengono nella polpa. Nell'interno dei seni, endotelii rigonfi vacuolizzati e talora numerosi elementi linfatici. Dall'insieme dei fatti rilevati nella milza si può concludere che nella milza stessa esistono:

1) alterazioni croniche in rapporto con la fibroadenia del reticolo;

2) alterazioni acute rappresentate dall'infiltrazione dei cordoni del Billrot con elementi fagocitati. La eritrocateresi è poco attiva, molto attiva la linfocateresi. Gangli linfatici. L'esame dimostra come l'alterazione fondamentale sia la rarità dei follicoli, di cui si rinvengono dei residui in alcuni tratti della corteccia. I cordoni midollari sono ricchi di elementi cellulari. I seni ristretti dagli elementi dei cordoni. Nei seni e nei cordoni notevolissimo l'accumulo e l'infiltrazione di linfoblasti. Non figure cariocinetiche. In alcuni tratti fibroadenia del follicolo.

Fegato. — Accumuli di elementi linfatici e di plasmazellen negli spazi triangolari. Nelle vene e nei capillari scarsi elementi del sangue. Molto evidenti le cellule del Kupfer, che presentano nel citoplasma residui di globuli rossi in notevole quantità sotto forma di granuli gialli o di intere emazie. Nelle cellule epatiche si osserva accumulo di emosiderina in maggiore o minore quantità. In alcuni tratti si nota degenerazione più o meno evidente delle cellule epatiche.

Reni. — Attorno ai capillari corticali si rinvengono talvolta infiltrati costituiti da elementi linfoidi e da eosinofili. *I caratteri clinici di malattia infettiva acuta e il reperto ematologico terminale con le particolarità descritte fanno volgere il pensiero verso una forma di leucemia acuta, però anomala da molti punti di vista. I punti, principali, sono: il tipo pernicioso dell'anemia (valore globulare alto, megaloblasti, leucopenia, reperto istologico del midollo) e d'altra parte i precedenti anamnestici (splenomegalia pregressa e le particolarità istologiche della milza e dei gangli (fibroadenia), infine l'aspetto citologico degli elementi rinvenuti nel sangue, nel midollo osseo, nella milza, nei gangli linfatici.*

Il quadro clinico che ha presentato l'infermo è nettamente divisibile in due periodi: l'uno della durata circa di due mesi, l'altro della durata di una settimana. Nel primo periodo i fatti salienti si riassumono nella febbre elevata con periodi di remissione, nella splenomegalia, nel reperto ematico. Quest'ultimo per i caratteri ricordati fa pensare ad un tipo speciale di anemia perniciosa splenomegalica di cui il Bignami e lo Strumpell ci hanno forniti i

punti fondamentali. Nella forma del Bignami le *poussèes* febbrili, la splenomegalia, il quadro ematico ne costituiscono i caratteri principali. Certamente questa ipotesi diagnostica poteva sembrare suggestiva se, come appare dalla storia clinica, si pensi che nessuno dei numerosissimi sintomi descritti e costituenti il quadro della leucemia acuta, esisteva, se si vuole fare astrazione dei sintomi generali (carattere infettivo del quadro clinico e anemia). Infatti mancava qualsiasi dato di diatesi emorragica così frequente nella leucemia acuta, mancavano fenomeni ulcerativi che secondo gli autori sono così frequenti sopratutto nel cavo orale, mancavano i dolori ossei, le artralgie, ecc. Due fenomeni però si presentavano all'osservazione: 1) lo stato linfatico; 2) l'esame morfologico del sangue. Riguardo allo stato linfatico, al quale nella leucemia acuta fu data notevole importanza, il nostro paziente presentava, non ostante i suoi 21 anni, una pelle glabra, pochissimo sviluppati i peli al pube e alle ascelle, assenti la barba e i baffi e d'altra parte le stazioni linfatiche manifestamente ingorgate. In secondo luogo l'esame morfologico del sangue presentava oltre ad una esagerata percentuale di elementi linfoidi superiore a quella che si suole osservare nell'anemia perniciosa, un certo numero di elementi che per la loro morfologia si possono classificare fra i linfoblasti e cioè cellule mononucleate circa tre volte più voluminose degli ordinari linfociti, con reticolo cromatinico ben evidente, con due o tre nucleoli e un sottilissimo alone di protoplasma basofilo. Questi elementi non sogliono comparire nel sangue degli anemici perniciosi, ma come elementi immaturi e indifferenziati appartengono alle infezioni leucemiche non alle anemie. D'altra parte merita di essere ricordato il dato anamnestico: 1) del pallore, che il paziente ha sempre avuto, a sua ricordanza; 2) delle varie *poussèes* splenomegaliche che dai 15 anni ai 21 anni, si sono presentate per 3 volte in modo, sembra acuto sì da provocare dolori alla regione splenica e spingere l'infermo alla visita medica. Secondo le opinioni della maggior parte degli autori, fra cui lo Jochmann, questo fatto anamnestico dovrebbe fare escludere la diagnosi di leucemia acuta, da un punto di vista clinico, poichè essi dicono che la leucemia cronica può presentare periodi di riacutizzazione tali da simulare, per i dati clinici, la leucemia acuta e che è da ritenersi prudente rifiutare qualsiasi diagnosi di leucemia acuta che non sia comparsa sotto gli occhi del medico e senza che l'esame ematologico sia stato fatto precedentemente e trovato normale. Per queste considerazioni si dovrebbe piuttosto pensare ad una fase acuta di una leucemia aleucemica con grave anemia. Se poi si prende in considerazione l'ultimo periodo della malattia, in cui venne osservato un numero così elevato di elementi bianchi in circolo e sopratutto la morfologia degli elementi stessi i quali si presentavano per una forte percentuale costituiti da tipici linfoblasti, si dovrebbe ritenere questa una forma di leucemia linfatica riacutizzatasi in modo da simulare una leucemia acuta. Da un punto di vista clinico parla contro questo concetto l'enorme tumore di milza, il modico ingrossamento dei gangli linfatici rispetto a quello che normalmente si osserva nella leucemia linfatica cronica, infine il quadro anemico pernicioso che non suole accompagnare la leucemia linfatica cronica. Contro questa ipotesi e con più forti argomenti,

come vedremo in seguito, parla il reperto anatomico su riferito. Gli autori e in prima linea il Moravitz ritengono che nella leucemia acuta il decorso sia grave e la prognosi costantemente fatale, però vi è piccolo numero di essi che affaccia la possibilità che essa possa presentare eccezionalmente delle remissioni anche di lunga durata, remissioni che simulano del tutto la guarigione, ma che sono fatalmente interrotte dalla ripresa e dall'esito letale. Questi casi, per quanto risulta nella letteratura, non furono seguìti ma solamente supposti. Nel nostro caso il reperto anatomico ci sembra del massimo interesse per chiarire questo importante problema. Noi troviamo il tessuto midollare costituito nella quasi totalità da elementi linfoblastici e indifferenziati e una deficienza di tessuto mieloide ed eritroblastico, caratteri questi propri delle leucemie acute, ma nei gangli linfatici e sopratutto nella milza troviamo, oltre alla presenza degli stessi elementi linfatici, segni di antiche lesioni nelle alterazioni fibroadeniche a carico dei follicoli e a carico della polpa, che sono stati messi in rilievo nella descrizione istologica. Non solo, ma tali alterazioni fibroadeniche sono di diversa intensità e quasi certamente si sono costituite in epoche diverse come lo attesta la descrizione istologica fatta. L'ultima ripresa del male ha la sua espressione anatomica nella milza oltre che negli accumuli di linfoblasti che si trovano nelle colonne del Billrot nella intensa fagocitosi che di questi elementi presentano le cellule proprie della polpa. D'altro canto vi si associa la sindrome anemica che suole accompagnare la leucemia acuta e di cui la metaplasia megaloblastica midollare e i fenomeni di distruzione globulare così evidenti nelle cellule del Kupfer del fegato sono una dimostrazione. Abbiamo quindi un quadro completo, in tutte le sue particolarità di leucemia acuta linfoblastica, in un soggetto linfatico, il quale ha presentato tre riacutizzazioni intercalate da lunghi periodi di remissione. Forme analoghe sono registrate nella letteratura. Merita di essere ricordato il caso di Paisseau e di Alchek e i casi di Gilbert e Weil. Si trattava di stati febbrili a carattere infettivo setticemico con sindrome ematica di anemia perniciosa acuta con subittero. Esisteva leucopenia ed una forte percentuale di cellule indifferenziate. Vi era notevole splenomegalia. Dopo una fase acuta aleucemica si è presentata una remissione di molte settimane, in cui tutto faceva sperare in una guarigione, che fu bruscamente interrotta da una ripresa e questa volta con i caratteri ematologici della leucemia acuta linfatica con piccole tumefazioni linfatiche occipitali da far pensare agli AA. al cloroma, ma esse scomparvero e non furono ritrovate all'autopsia. Nella letteratura tedesca viene messa in rilievo la frequenza della fase anemica aleucemica precedente la fase leucemica (macrolinfomatosi aleucemica) che si differenzia dall'anemia perniciosa solamente per la comparsa in circolo di una piccola percentuale di cellule indifferenziate. L'autopsia in generale dimostra il midollo osseo rosso e sede di una attiva proliferazione di cellule primordiali mentre, come è nel caso nostro, si nota la mancanza di linfomi negli altri organi. Certo è sempre un problema difficile il segnare un limite, una individualità a queste associazioni morbose e classificarle come entità cliniche. Da un punto di vista generale dimostrano però la intima unione dei vari apparati emopoietici e la analogia e frequente

associazione morbosa fra eritro e leucopoiesi, fra leucemie ed anemie perniciose, nel rispondere ad uno stesso agente patogeno secondo una stessa legge generale che ne dirige le funzioni sia in condizioni normali che patologiche.

II.

Istituto di Patologia speciale medica della R. Università di Roma
diretto dal prof. A. Zeri.

Sulla morfologia e riproduzione della Spirochaeta ictero-haemorragiae di Inada e Ido

per il dott. V. Vanni, assistente.

È necessario premettere alle nostre osservazioni alcuni cenni su quanto si conosce finora intorno alla morfologia della spirochaeta di Inada e Ido.

Struttura allo stato vivente. — La spirochaeta ictero-haemorragiae, come la spirochaeta pallida di Schaudinn, è invisibile al microscopio, nelle condizioni ordinarie, a causa non tanto delle sue dimensioni più o meno esigue, quanto della quasi completa coincidenza dell'indice di rifrazione di essa con quello del mezzo in cui vive, coincidenza che si cerca di turbare coi vari artifizi ottici e microchimici che servono a renderla visibile in tutti i suoi dettagli. Distingueremo quindi il suo comportamento nei preparati a fresco, da quello nei preparati fissati e colorati coi vari artifici della tecnica.

Come è noto il cosidetto esame a fresco va fatto esclusivamente coll'ausilio dell'ultramicroscopio, al quale la spirochaeta si presenta come un filamento sottile, della lunghezza variabile da 3 fino a 30 micromillimetri: gli individui più corti 3-10 micron) si trovano nel sangue circolante delle cavie infette e nelle urine umane, gli individui lunghi (25-30 micron) si trovano di preferenza nel fegato, e specialmente in quello di coniglio affetto da spirochetosi sperimentale.

Essa presenta una o due ondulazioni, ciò che le fa spesso assumere la forma a *c* e ad *s* sulla quale R. Inada e Y. Ido hanno richiamato per primi l'attenzione.

La spirocheta è fornita di un gran numero di spire; secondo L. Martin e A. Pettit, una spirocheta di taglia media (circa 9 micron) conta una ventina di spire, separate le une dalle altre da un intervallo di 0.5 micron. Le spire hanno quindi la caratteristica speciale di essere quanto mai ravvicinate, tanto da rendersi spesso invisibili: L. Martin e A. Pettit hanno ideato un artificio per metterle in evidenza, che consiste nel limitare la luce proveniente dallo specchio del microscopio con un dito posto al disotto del condensatore, in modo che, per tentativi, si riesce ad ottenere una illuminazione laterale capace di mettere bene in evidenza le spire. Alcune volte esse sono visibili, secondo R. Inada, come una serie di granulazioni rifrangenti di cui la spirocheta ap-

pare disseminata, ciò che ha condotto gli osservatori tedeschi a proporre il nome di *spirocheta nodosa*. Ma, come mi propongo di dimostrare in appresso, alcune volte queste granulazioni non sono apparenti, ma reali, e vedremo come, secondo le nostre ricerche, si debbano interpretare.

Alcune volte, anche all'esame diretto ultramicroscopico si vedono granulazioni rifrangenti ai poli del parassita, che appaiono come clave terminali splendenti. La mobilità è varia: la spirocheta può restare lungamente immobile, o lasciarsi trascinare passivamente dalle correnti che si producono fra coprioggetti e portaoggetti, oppure può muoversi torpidamente con movimenti vermicolari, ben diversi dai movimenti vivaci e bruschi dei treponemi (Martin e Pettit). Nelle mie osservazioni ho potuto constatare ciò che già il Monti ha osservato, e cioè che i movimenti della spirocheta sono vivacissimi nell'emulsione di organi di animali appena morti, ed hanno caratteri di movimenti serpentini; dopo qualche ora la mobilità diminuisce, e dopo 24 ore le spirochete sono quasi immobili e molte di esse in via di disfacimento.

Nel sangue del fegato di cavia iniettata con culture di spirocheta, è facile vedere ciuffi di spirochete fissate alle emazie per uno dei poli, mentre l'altro polo è liberamente mobile nel liquido circostante, tanto che le emazie prendono aspetto medusoide (fig. 1), ossia l'aspetto di meduse microscopiche con i tentacoli rappresentati dalle spirochete accollate ad esse.

*
* *

Aspetti diversi secondo gli artifici della tecnica. — In generale tutti i liquidi usati per la colorazione dei protozoi (liquido di Giemsa, liquido di Leishman, ecc.) si prestano bene per la colorazione delle spirochete itteroemorragiche. Tuttavia anche i colori di anilina possono servire allo scopo, come hanno dimostrato E. Renaux e L. Wilmaers, colorando gli strisci con bleu di toluidina fenicata o fuchsina fenicata, previo trattamento a caldo con una soluzione di tannino al 5 %, che agisce come mordente. I fissatori usati sono l'alcool assoluto ed i vapori di acido osmico. Le spirochete così trattate si presentano come un filamento tenue, ondulato, spesso incurvato alle due estremità, in modo da assumere la forma di *c* o di *s* in lettera.

Coi metodi di Loeffler e di Van Ermengem si dimostra la presenza di ciglia destinate alla locomozione, che si vengono ad impiantare a caratteristici rigonfiamenti terminali (Martin, Pettit e Vaudremer), che, secondo le nostre ricerche sono da identificarsi con granuli cromatinici.

Col metodo di Fontana-Tribondeau (1), le spirochete si presentano colo-

(1) Gli strisci vengono fissati per cinque minuti nella miscela seguente:

Formolo a 40 %	cmc.	2
Acido acetico	»	1
Acqua distillata	»	100

Si lava in alcool e si lascia disseccare: si tratta per mezzo minuto a caldo con tannino al 4 %: si lava in acqua distillata e si tratta a caldo per mezzo minuto con soluzione di nitrato d'argento ammoniacale (alcuni cmc. di nitrato d'argento al 5 % vengono trattati con ammoniaca aggiunta a goccie: si forma un precipitato, che si scioglie con aggiunta di nuova ammoniaca, che deve essere sospesa appena la soluzione dimostra leggera opalescenza); si lava, si essicca e si osserva con obbiettivo ad immersione.

rate in nero, coi caratteristici bottoni terminali inegualmente sviluppati. Le stesse immagini si hanno nelle sezioni di organi trattati coi metodi classici di impregnazione argentica.

La riproduzione, secondo L. Martin e Pettit, si fa per divisione trasversale, e alcune forme lunghe (20-30 micron) rappresentano, secondo Monti, un prodotto di esse. Ma, come osserva il Monti stesso, « non raramente nel sangue e nei tessuti, specialmente nel rene, in preparati col metodo Golgi, si osservano spirochete con coda forcuta, che fanno pensare a forme in divisione longitudinale ».

« Col metodo Giemsa le spirochete ben conservate appaiono più sottili che non col metodo di Golgi: si colorano in rosa intenso, con evidenti noduli irregolari, violacei o purpurei senza limiti ben distinti, che debbono interpretarsi come granuli cromatinici. Questi granuli a contorni indeterminati sono da tre a cinque ».

È la natura dei granuli che si osservano nella spirocheta, in rapporto col modo di riproduzione di essa che mi propongo appunto di mettere in evidenza nel presente lavoro.

***

Materiale e tecnica. — Lo stipite originario di spirochaeta ictero-haemorragiae con cui ottenni i successivi passaggi per condurre le presenti ricerche, proviene da un caso di spirochetosi ittero-emorragica da me studiato nell'Istituto (1).

Frammenti di fegato di cavia inoculata con 5 cc. di orina dell'ammalato nel periodo terminale, sono stati usati per le culture col metodo di Noguchi, distribuendoli in tubi contenenti siero normale di cavallo (Istituto Sieroterapico Milanese) diluito a metà con soluzione fisiologica al 0.9 %, il tutto ricoperto con un cmc. di olio di vasellina sterile. Dopo dieci giorni di termostato a 37 gradi si è ottenuto sviluppo rigoglioso delle spirochete.

Quando la cultura tende ad invecchiare, e compaiono figure di involuzione tendenti allo spezzettamento, due-tre cmc. di essa vengono iniettati in una cavia (nel peritoneo), e alla morte di essa si allestiscono nuove culture con frammenti di fegato, e così via di seguito.

Per studiare la natura dei granuli, ho sottoposto gli strisci fatti con materiale di cultura e con materiale prelevato dalla superficie di sezione del fegato, all'influenza di sostanze di varia natura per vedere se si modificasse la loro tingibilità coi vari colori. Le spirochete trattate col metodo Giemsa, previa fissazione in alcool metilico per cinque minuti, lasciano scorgere infatti due specie di granuli: gli uni irregolari, pulverulenti, tinti in violetto, sparsi lungo il corpo e un po' lateralmente, gli altri situati quasi al centro della spirocheta, e uno più grosso, polare, in posizione fissa, che dà insieme ai primi spiccata

(1) V. VANNI. *Sulla spirochetosi ittero-emorragica.* Policlinico, Sezione pratica, 1922.

metacromasia in violetto rossastro (vedi figura 4). Dalla diversa reazione tintoriale rispetto al liquido di Giemsa, si può già arguire che i granuli tinti in violetto, sparsi irregolarmente lungo il corpo della spirocheta, sono di natura diversa di quello terminale in posizione fissa, e di quelli centrali metacromatici. Questi infatti li ho osservati costantemente tanto nelle spirochete provenienti dalle culture quanto in quelle provenienti dal fegato umano e di cavia, mentre i primi si trovano quasi esclusivamente nelle spirochete provenienti dal fegato. Adoperando un potente obbiettivo ad immersione, si può vedere come detti granuli si depositino di preferenza agli angoli delle spire, conferendo alla spirocheta ittero-emorragica quell'aspetto che le ha fatto meritare il nome di spirocheta nodosa.

Servendoci quindi, come materiale, di spirochete provenienti dal fegato di cavia e di uomo, abbiamo fatto le seguenti osservazioni:

I) in acqua distillata a temperatura ambiente e a caldo, ambedue le specie di granuli si conservano;

II) lo stesso si comportano rispetto alla soluzione di cloruro di sodio e di acido acetico e cloridrico;

III) in soluzioni acquose alcaline forti e deboli, scompaiono rapidamente i granuli violetti, mentre persistono quello terminale e quelli centrali;

IV) il liquido di Lugol non colora nessuna delle due specie di granuli;

V) coll'ematossilina e coi comuni colori basici di anilina si colorano i granuli che si tingono in violetto col liquido Giemsa, ma non quelli che dànno metacromasia in violetto rossastro, che si tingono invece colla ematossilina ferrica di Heidenhain in nero intenso, mentre i primi restano scolorati, o appena tinti in grigiastro;

VI) i reattivi dei lipoidi e dei grassi non hanno nessuna azione nè sugli uni nè sugli altri;

VII) colla colorazione vitale, adoperando il rosso neutro e il Brillant-Cresyl-Blau, restano incolori il granulo terminale e quelli centrali, e si colorano invece rispettivamente in rosso arancio e in violetto quelli situati agli angoli delle spire;

VIII) colla colorazione di Neisser per i granuli polari del bacillo difterico, il corpo della spirocheta rimane appena tinto in giallastro, i granuli che si tingono in violetto col liquido Giemsa si tingono in bleu-nero, come quelli del bacillo difterico, mentre quello terminale e gli scarsi centrali non assumono alcuna colorazione.

Dai risultati appare come conseguenza che i granuli sparsi lungo il corpo della spirocheta, agli angoli delle spire, sono di probabile natura mucoide, come ha dimostrato il Racchiusa nelle sue interessanti ricerche sui granuli del bacillo difterico, ricerche di cui mi sono valso ampiamente, dal punto di vista microchimico in questa parte del presente lavoro.

Resta a stabilire la natura ed il significato del granulo polare in posizione fissa e dei granuli situati centralmente alla spirocheta.

In quanto alla natura essi sono indubbiamente di natura cromatica: 1) si

colorano infatti in nero colla ematossilina ferrica di Heidenhain; 2) dànno metacromasia in violetto rossastro col liquido di Giemsa, come la cromatina di molti protozoi; 3) resistono all'azione degli alcali e degli acidi.

In quanto al significato, in base alle osservazioni che esporrò brevemente, mi sembra opportuno concludere che il granulo terminale non sia altro che un blefaroplasto (o centrosoma) analogo a quello che si trova nelle varie specie di tripanosomi, e che abbia quindi un valore nella riproduzione.

I granuli centrali, che hanno la stessa reazione microchimica di quello polare, e sono quindi di natura cromatinica, stanno probabilmente a rappresentare residui nucleari (cromioli o cromidi).

Ecco i fatti che giustificano queste affermazioni.

In un tubo di cultura in siero di cavallo, allestito da 12 giorni con frammenti di capsule surrenali di cavia infetta, ho potuto vedere all'ultramicroscopio alcune spirochete con una delle estremità bipartita, e terminante con due punti rifrangenti (fig. 2) e pensai subito alle spirochete con coda forcuta rinvenute dal Monti, che facevano pensare a figure di divisione longitudinale.

Infatti, osservando a lungo e con attenzione il preparato, constatai che il punto rifrangente terminale a poco a poco si divideva in due, e alla sua divisione seguiva quella della spirocheta, in modo che ciascuna delle due spirochete risultanti dalla divisione veniva ad avere un punto rifrangente terminale (fig. 4).

Non feci altro allora che lasciar disseccare il preparato, fissarlo in alcool metilico per cinque minuti e colorarlo col liquido di Giemsa, diluito a 1/10, per mezz'ora. Il punto rifrangente terminale corrispondeva al famoso granulo cromatinico tinto in violetto rossastro, ed erano evidenti tutti gli stadii di divisione longitudinale della spirocheta, partente dal centrosoma, a cui faceva seguito la divisione longitudinale della spirocheta (fig. 4).

Se ora noi confrontiamo, come si vede nella figura, il modo di riproduzione generale dei tripanosomi con quello da noi descritto della spirocheta ittero-emorragica, noi vediamo che nei tripanosomi il centrosoma, che prende il nome di blefaroplasto, perchè da esso si origina il flagello deputato alla locomozione, si divide inizialmente in due, insieme al flagello stesso: a ciò fa seguito la divisione di tutto il corpo del parassita, mentre il nucleo subisce un processo di cariocinesi, per cui si divide in due.

Nella spirocheta il centrosoma anch'esso si divide in due, insieme al corpo della spirocheta, che subisce un processo di divisione longitudinale, mentre la sostanza cromatica centrale si distribuisce nelle due spirochete risultanti dalla divisione; ora, come già osservarono gli AA. francesi (Martin, Pettit e Vaudremer) la spirocheta ittero-emorragica presenta un flagello che si impianta sulla clava terminale, che si vede nei preparati col nitrato d'argento, e che corrisponde al centrosoma (granulo metacromatico terminale) dei preparati col liquido Giemsa; quindi quest'ultimo può paragonarsi al blefaroplasto o micronucleo dei tripanosomi, risultando pertanto evidente la somiglianza che la spirocheta ittero-emorragica presenta coi tripanosomi, nel modo di riprodursi.

FIG. 1. — Aspetto medusoide dell'emazia (visione ultramicroscopica del sangue del fegato di cavia itterica).
FIG. 2. — Tre spirochete ittero-emorragiche, con stadî di visione longitudinale (visione ultramicroscopica).

FIG. 3 e 4. — In alto, i varî stadî di divisione dei tripanosomi. In basso, per confronto, i varî stadî di divisione della *spirochaeta ictero hemorragiae*. (Figura semischematica: *N*, nucleo; *x*, blefaroplasto o centrosoma; *C*, sostanza cromatica granulare).

CONCLUSIONI.

Dalle osservazioni fin qui esposte risulta che la spirocheta ictero-haemorragiae presenta due specie di granuli che fanno parte della sua struttura:

1) granuli di natura mucoide, più numerosi, sparsi lungo le spire e precisamente agli angoli di esse, che fecero meritare al parassita il nome di spirocheta nodosa, e che si trovano di preferenza negli individui provenienti dal fegato;

2) granuli di natura cromatinica, deputati alla riproduzione del parassita, di cui uno terminale è paragonabile al blefaroplasto o micronucleo dei

tripanosomi, gli altri (cromioli o cromidi) rappresentano con ogni probabilità residui nucleari.

Per queste analogie è evidente l'esistenza di una stretta parentela tra tripanosomi e spirochete ittero-emorragiche.

***

Al chiar.mo prof. A. Zeri, direttore dell'Istituto, vadano i nostri ringraziamenti per i consigli di cui ci è stato largo nelle ricerche attinenti al presente lavoro.

BIBLIOGRAFIA.

MONTI A. *Epidemiologia, patologia e patogenesi della spirochetosi itterogena.* Boll. Soc. Med.-Chir., Pavia, 1917.

MARTIN L. e PETTIT A. *Spirochétose ictero-hémorragique.* Ed. Masson, 1919.

RACCHIUSA S. *Sui granuli metacromatici del bacillo difterico.* Annali d'Igiene, 1921.

BELFANTI. *Cultura e immunità della spirocheta ittero-emorragica.* Pens. Med., 1917.

CESA-BIANCHI. *Morfologia della spirocheta.* Annali d'Igiene, 1917.

FAVRE et FIESSINGER. *Metodo di Fontana e Tribondeau per la diagnosi di spirochetosi itterica.* Soc. Méd. Hôp., 1916.

MARTIRI. *Ricerche di spirochete.* Lo Sperimentale, 1917, fasc. 7.

SAMPIETRO. *Spirochetosi ittero-emorragica.* Annali d'Igiene, 1917.

CARAGEORGIADES. *Technique de coloration du spirochète ictéro-hémorragique par le liquide colorant N. 1 e 2.* C. R. Soc. Biologie, 1918.

GARNIER et REILLY. *La recherche du spirochète ictérigène dans l'urine de l'homme et du cobaye.* C. R. Soc. Biologie, 1917.

DOPTER et SACQUÉPÉE. *Bactériologie.* Baillière, 1921.

III.

R. ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELL'UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. VITTORIO ASCOLI

I tipi di streptococco nella endocardite maligna.

Dott. ENRICO TRENTI, assistente.

Se gli studi e le ricerche di bacteriologia hanno portato in non poche malattie nuova ed importante luce indicando l'elemento eziologico di esse ed additando la via a combatterlo, è certo che l'osservazione clinica ha spesso fornito al bacteriologo indicazioni nette a nuovamente e meglio ricercare, specie ogni qual volta non si riscontravano precise corrispondenze fra quanto la clinica notava coll'osservazione più minuta del malato e quanto il laboratorio deduceva dalle ricerche anche ripetutamente controllate.

Ond'è che dalla più intima e diretta cooperazione fra clinico e bacteriologo può sorgere una più esatta soluzione di numerosi problemi non ancora completamente chiariti, e ciò non per rispondere ad una semplice necessità scientifica, ma per cercare di avvicinarsi quanto più possibile a quello che deve

essere scopo supremo di chi studia i processi morbosi; avere cioè un più sicuro ed efficace mezzo per combattere la causa delle malattie.

E solo la conoscenza più rigorosa ed esatta dell'elemento primo eziologico di ogni malattia, potrà segnare la via da percorrere per ottenere l'arma più adatta a vincerlo. Se in alcune infezioni a tipo setticemico avevano l'osservazione clinica e lo studio anatomo-patologico dimostrata la presenza di lesioni a carico dell'endocardio, se nelle malattie che colpiscono il centro della circolazione era stata più volte determinata l'esistenza nel sangue di un determinato germe, sì da giungere alla differenziazione di setticemie complicate ad endocardite da vere e proprie endocarditi primitive, stati morbosi questi a decorso rapido; aveva però lo studio clinico accurato di alcuni malati di endocardite, con decorso particolarmente prolungato, suggerita l'ipotesi che in questi ultimi casi l'agente eziologico potesse essere diverso da quello o da quelli che erano stati riscontrati e nelle setticemie con endocardite, e nelle endocarditi acute maligne. L'osservazione clinica quindi mostrava la necessità di più accurate indagini bacteriologiche; e infatti la bacteriologia sembrava confermare quello che costituiva una ipotesi clinica dando ad essa il suggello di ricerche di laboratorio e di dati sperimentali accuratamente controllati. Ma quello che appariva dapprima come un fatto sicuramente dimostrato doveva poi subire gli attacchi di una critica basata sugli elementi che una più dettagliata indagine veniva man mano fornendo. E mentre pertanto rimaneva bene accertato che setticemie di varia origine potevano essere complicate da lesioni dell'endocardio rappresentanti un fatto particolare della malattia generale, e che endocarditi acute maligne avevano come momento eziologico ora lo streptococco emolitico, ora il pneumococco e più di rado altri germi; non si può senza discussione accettare il concetto che ad endocardite maligna lenta sempre corrisponda come agente eziologico lo streptococco viridans, quale venne descritto da Schottmüller. Il che è confermato non solo dal reperto bacteriologico non sempre identico nella endocardite maligna lenta, ma anche dagli studi recentemente compiuti sugli streptococchi, ancora oggi insufficienti a chiarire il problema della unicità o pluralità degli streptococchi stessi.

STREPTOCOCCHI.

Lo streptococco, venne nei suoi caratteri fondamentali, morfologici, tintoriali e culturali descritto nel 1880 da Pasteur e Doleris, che lo isolarono per la prima volta in un caso di sepsi puerperale. In breve volger di tempo si moltiplicarono le osservazioni bacteriologiche e lo streptococco piogene fu riscontrato nell'eresipela da Fehleisen, ancora nell'infezione puerperale da Widal, nelle suppurazioni chirurgiche da Ogston e Passet. Così pure esso fu coltivato dal sangue in casi di setticemie ora secondarie a focolai primitivi di suppurazione, ora in apparenza primitive non essendo possibile dimostrare il punto di ingresso del germe ed il focolaio iniziale ad esso congiunto. Alle ricerche bacteriologiche susseguivano intanto quelle anatomo-patologiche che dimostravano nei casi di setticemia, la presenza dello stesso germe negli organi interni ed

in corrispondenza delle particolari lesioni diagnosticate in vita. Ma gli studi e le osservazioni più accurate successive dovevano dimostrare che esistevano differenze particolari e morfologiche e culturali e di virulenza fra i diversi stipiti di streptococco, così che accanto a quelli a lunghe catene, si rinvenivano quelli a catenelle costituite di pochi elementi, accanto a quelli Gram-positivi se ne rilevavano altri Gram-negativi, e mentre alcuni possedevano particolare valore patogeno per gli animali, altri se ne dimostravano completamente sprovvisti. Inoltre lo studio del potere emolitico di alcuni streptococchi soltanto, e il vario comportamento di fronte ai diversi zuccheri facevano pensare che non si dovesse parlare di un solo streptococco, ma di varie specie di streptococchi. Così sul comportamento di fronte alla colorazione col metodo del Gram, sull'aspetto morfologico, e su quello delle culture in brodo, in patata, nel latte, sulla varia virulenza negli animali, Linghelseim, Behering, Marot, Klein ammettevano l'esistenza di varie specie di streptococchi. Però Widal e Besançon e H. Vincent dimostravano come le suddette proprietà prese dagli autori citati a fondamento del concetto della molteplicità degli streptococchi, potessero facilmente variare per ogni singolo stipite.

Nel 1902 Marmorek affermò l'unicità degli streptococchi specialmente in base al fatto che qualsiasi streptococco non cresce in mezzo di cultura aggiunto di un qualsiasi siero antistreptococcico, che tutti gli streptococchi sono emolitici, che ogni siero antistreptococcico è attivo contro qualsiasi streptococco. Contro tali affermazioni si levarono Courmont, Mery e Lorain constatando che alcuni streptococchi sono indifferenti di fronte al siero di Marmorek, e Besredka osservando il diverso comportamento dei vari stipiti di streptococco nella prova di deviazione del complemento. Prendendo come base la diversa azione fermentativa sopra i varii zuccheri gli autori americani hanno tentato di giungere ad una distinzione e classificazione degli streptococchi, ma alle conclusioni di Gordon, Holwan, Andrews, Horder, si è opposto Walker osservando che le proprietà fermentative variano particolarmente a seconda dei passaggi culturali, e che la classificazione ottenuta sulla guida della fermentazione non corrisponde a quella basata sulle reazioni sierologiche e sull'azione sul sangue. Altri autori americani (Winslow, Palmer, Broadbent, Hilliard) insistendo sulla azione fermentativa di vari stipiti di streptococchi dimostrarono che non già la determinazione qualitativa del potere fermentativo, ma soltanto quella quantitativa, e usando la fenolftaleina come indicatore, poteva servire a riconoscere alcuni elementi differenziali fra i vari stipiti.

Dall'osservazione che alcuni streptococchi coltivati in terreni contenenti sangue producono emolisi, mentre altri determinano una trasformazione dell'emoglobina in metaemoglobina dando alle colonie una particolare colorazione verdastra o bruno-verdastra, ne venne la classificazione proposta da Schottmüller, di streptococco lungo o emolitico, e streptococco mite o viridans, non emolitico. Ciò sarebbe anche in rapporto con la varia virulenza di fronte agli animali, dimostrandosi quello emolitico facilmente patogeno, l'altro no.

Senonchè sono stati descritti e studiati stipiti di streptococchi isolati in condizioni simili a quelle nelle quali si possono ritrovare i due tipi suddetti,

sprovvisti completamente e del potere emolitico e della facoltà di crescere in colonie verdastre.

Clawson in uno studio accurato compiuto su 284 stipiti, giunge alla conclusione che il potere emolitico rappresenta una proprietà costante di alcuni streptococchi e che può quindi servire ad una distinzione tra tutti i vari tipi, che inoltre soltanto quelli non emolitici possono attraverso i comuni mezzi culturali andare incontro a modificazioni più o meno accentuate nelle loro proprietà morfologiche e culturali.

Una serie di osservazioni compiute sia variando opportunamente i metodi di cultura, sia praticando infezioni sperimentali negli animali, e successivi passaggi attraverso di essi, tenderebbe a dimostrare la stretta parentela fra pneumococco, streptococco emolitico, non emolitico e viridans, considerando tali germi come i vari tipi di una stessa specie e non come appartenenti a specie diverse.

Così Rosenow avrebbe ottenuto la trasformazione dello streptococco emolitico in quello viridans, in quello mucoso e in pneumococco usando mezzi culturali opportunamente modificati e notando come il passaggio dall'un germe all'altro sia in rapporto con il diverso contenuto in ioni del mezzo culturale. Inoltre egli avrebbe notato come alle differenze morfologiche e biologiche culturali, si associno differenze nel grado di virulenza del germe stesso. A tali osservazioni si accorderebbe una più recente constatazione di Clawson sulle proprietà di 116 stipiti di streptococco emolitico. Dopo 3 anni in alcuni di tali stipiti egli ha notato la presenza di colonie non più emolizzanti ma capaci di trasformare l'emoglobina in metaemoglobina, come lo streptococco viridans.

Inoltre Schnitzer iniettando nei coniglia streptococchi emolitici, ottenne dal sangue culture di streptococchi tipo viridans e mise ciò in rapporto con una diminuzione del potere patogeno del germe stesso.

Dagli studi di Kuczynski e Wolff nella sepsi streptococcica lenta nel topo, risulta egualmente che dal sangue di animali iniettati con streptococco emolitico si può isolare uno streptococco viridans e successivamente anche diplococchi capsulati morfologicamente identici al pneumococco. Gli autori ritengono pertanto che le differenze riscontrate fra il germe iniettato e quello ricavato poi dal sangue dell'animale, siano in rapporto con una modificazione della virulenza del germe dovuta ad una particolare resistenza dell'organismo e che quindi streptococco emolitico, streptococco viridans, e pneumococco siano da considerare come tipi diversi di una unica specie.

Se tale è lo stato attuale degli studi compiuti sugli streptococchi, tendenti da una parte a suddividerli in varie specie con caratteri ben distinti per ciascuna di esse, dall'altra, dimostrando la scarsa fissità degli elementi sui quali basare una classificazione, a riunirli tutti in un gruppo solo, quali rapporti passano fra i risultati dell'indagine bacteriologica e quelli dell'osservazione clinica? Come già ho accennato, negli ammalati di endocardite maligna è stato nella grande maggioranza dei casi coltivato dal sangue lo streptococco, non solo, ma nelle forme a decorso acuto uno streptococco emolitico, in quelle a decorso lento uno streptococco non emolitico, isolato e bene studiato nelle sue

particolarità da Schottmüller e da questi indicato colla denominazione di *streptococcus mitior seu viridans*. E veramente sembrava che questo reperto di due germi a caratteri culturali diversi in due forme morbose ben distinte l'una dall'altra per sintomi e decorso particolari potesse rappresentare ogni volta elemento caratteristico di quella determinata forma clinica.

Per altro, come nel campo bacteriologico le più recenti osservazioni tendono a dimostrare che le differenze notate fra uno streptococco e l'altro dipendono soltanto dal mezzo culturale, o dalla diversa resistenza dell'organismo infettato, così la non assoluta costanza fra i caratteri dello streptococco isolato dal sangue ed i sintomi clinici della malattia, elevano alcuni dubbi su quello che da molti viene considerato come un netto rapporto fra germe e quadro morboso, che cioè ad endocardite maligna acuta corrisponda la presenza dello streptococco emolitico nel sangue, ad endocardite lenta il reperto dello streptococco viridans.

E traendo occasione dallo studio di alcuni casi di endocardite maligna dei quali due a decorso acuto, e quattro a decorso prolungato, e questi ultimi con tutta la sintomatologia dell'endocardite lenta da streptococco viridans, mi soffermerò esclusivamente a considerare l'infezione streptococcica nei suoi rapporti con le diverse forme di endocardite maligna.

Riassumo brevemente la storia clinica ed il decorso dei casi suddetti, per alcuni dei quali le ricerche non poterono essere completate come era necessario per uno studio completo del malato, nè più volte ripetute, riferendosi ad individui non ricoverati nella Clinica e rimasti sotto la nostra osservazione per brevissimo periodo di tempo.

Caso I. - *Endocardite maligna acuta*. — G. S., custode, a. 37. Nulla di rilevante nell'anamnesi famigliare ed in quella remota del paziente. Dopo 10 giorni circa di malessere, di astenia, di cefalea, senza disturbi particolari che richiamassero la sua attenzione su qualche parte dell'organismo, l'infermo venne colto improvvisamente da brivido intenso seguìto da elevazione della temperatura sino a 39°.3. La febbre diminuì il mattino seguente a 38°, ma si rialzò verso i 40° nella sera, e tale si mantenne nei giorni successivi. Il paziente non accusava alcun fenomeno particolare. Dopo 3 giorni ricorse all'ospedale e fu accolto nella Clinica Medica l'8 marzo 1920.

All'ingresso si presentava cianotico, dispnoico, P. 112, R. 30. T. 40°.2. Conformazione scheletrica regolare, nutrizione buona. Piccole macchie ecchimotiche nella gamba destra. Tumefatta, arrossata e dolente l'articolazione radio-carpica sinistra. Nulla a carico del faringe e delle tonsille.

Apparato respiratorio. — Ipofonesi alla base dell'emitorace sinistro posteriormente con persistenza del fremito vocale tattile e all'ascoltazione numerosi rantoli fini crepitanti e sottocrepitanti.

Apparato circolatorio. — Cuore aumentato nei suoi diametri, la punta visibile, e delimitabile colla percussione, al V spazio 3 centimetri all'esterno dell'emiclaveare. Limite destro 1 centimetro all'esterno della margino-sternale destra. Non fremiti, non fenomeni laringo-tracheali. All'ascoltazione I tono debole appena percettibile, coperto e seguìto da rumore di soffio sistolico rude propagantesi al centrum, alla spalla, all'ascella, II polmonare rinforzato, II aortico debole in parte sostituito da soffio diastolico aspirato avente il massimo di intensità nel focolaio d'ascoltazione dell'aorta. Polso molle, celere, frequente. Pressione arteriosa (al Pachon) massima 120 : minima 70. Addome meteorico poco trattabile, senza liquido. Fegato nei limiti. Milza in alto all'ottava costola, in basso a un centimetro dall'arco costale, molle, indolente.

Piccoli scarsi gangli in tutte le stazioni linfatiche. Esame del sistema nervoso negativo.

L'esame delle urine dimostrò la presenza di piccole traccie di albumina, nulla a carico dell'esame microscopico del sedimento.

L'esame del sangue fece rilevare soltanto una discreta leucocitosi (10.000) senza particolari alterazioni della formula leucocitaria. Nulla per quanto riguardava il numero (4.400.000) la morfologia dei globuli rossi.

9 marzo 1920. — I emocoltura in brodo comune, sviluppo di uno streptococco a lunghe catene emolitico.

11 marzo 1920. — II emocoltura in brodo comune; risultato identico a quello della emocoltura precedente.

Durante la degenza le condizioni generali dell'ammalato andarono progressivamente aggravandosi; la temperatura si mantenne a tipo continuo leggermente remittente fra un massimo di 40°.6 e un minimo di 38° (v. tab. graf. 1); il polso tra 110 e 140; il respiro tra 22 e 54. Invariato il reperto percussorio ed ascoltatorio dell'emitorace sinistro. I diametri cardiaci andarono aumentando, sì che mentre il limite sinistro si manteneva a 3 centimetri all'esterno dell'emiclaveare, quello destro si delimitava a 2 centimetri e 1/2 all'esterno della margine-sternale destra. I toni cardiaci si fecero più deboli, e pure meno rudi e meno netti i due rumori di soffio, sistolico e diastolico. Non si notò la comparsa di nuove emorragie, nè quella di altre localizzazioni articolari. Successivamente si ebbe delirio, non convulsioni, perdita della coscienza, incontinenza delle orine e delle feci ed il paziente morì il 15 marzo, dopo sette giorni di degenza.

Non fu possibile eseguire l'autopsia.

Caso II. - *Endocardite maligna acuta.* — M. L., donna di casa, coniugata. Non si rilevano dati importanti nell'anamnesi famigliare. La P. ultimogenita di 10 fratelli non soffrì di malattie degne di nota sino all'età di 7 anni, quando ebbe per la prima volta un attacco di corea secondario ad una affezione che aveva colpito varie articolazioni, ma pare senza tumefazione di queste e senza febbre. Tali attacchi si ripeterono varie volte sì che in 3 periodi diversi fu ricoverata in ospedale. L'ammalata afferma che in seguito ebbe a notare facile insorgenza di affanno e senso di costrizione al torace ogni qualvolta si affaticava in lavori alquanto gravosi, mai però comparsa di edemi. Le mestruazioni comparse a 12 anni sempre regolari e normali. A 23 anni sposò uomo sano; ed ebbe 6 gravidanze delle quali 4 interrotte per aborto nei primi mesi, 2 condotte a termine senza alcun disturbo particolare. I due figli viventi e in buona salute. Null'altro si rileva dalla anamnesi remota. Il 17 gennaio in pieno benessere fu colta da improvviso brivido interno, cui seguì elevazione della temperatura. Questa però non venne misurata che nei giorni seguenti ed allora oscillò fra un massimo di 39° ed un minimo di 38°. L'ammalata notò pure dolori diffusi agli arti, senso notevole di prostrazione, e modificazione dell'aspetto delle urine che si erano fatte di colorito brunastro. Rimase in tali condizioni sino al giorno 26 gennaio, quando trasportata all'ospedale venne accolta nella Clinica Medica.

Esame obiettivo. — Sensorio integro, decubito supino, cianosi lieve delle labbra e dei pomelli, erpes del labbro superiore, e nel contorno della narice destra. Piccoli punti emorragici sull'avambraccio di sinistra e sul tronco. Non edemi.

Polso 104. Respiro 20. Temperatura 38°.3.

Lingua arida, arrossata.

Nulla a carico del faringe e delle tonsille.

Apparato respiratorio. — Negativo.

Apparato circolatorio. — L'itto della punta visibile e delimitabile colla percussione al VI spazio sulla emiclaveare. Il limite sinistro giunge al margine superiore della III costola, il limite destro deborda di 1/2 centimetro dalla margino-sternale. Fremito presistolico nella regione della punta. Alla ascoltazione I tono forte, preceduto da rumore aspro, che si attenua procedendo verso il centrum; II tono sulla polmonare rinforzato; sull'aorta normale.

Polso ritmico, uguale, frequente; pressione (Pachon) massima 100, minima 70.

Addome trattabile, indolente, senza liquido.

Fegato in alto alla V costola, in basso a 2 centimetri dall'arco costale sulla emiclaveare.

Milza, in alto si delimita all'VIII costola, in basso si palpa a 3 centimetri dall'arco costale, di consistenza un po' aumentata. Scarsi gangli piccoli spostabili indolenti in tutte le stazioni.

A carico del sistema nervoso notasi lieve rigidità nei movimenti del capo e della colonna vertebrale. Non Körning. Dolorabilità spiccata dei punti mandibolari. Riflessi tutti presenti e normali. Non fenomeno di Babinsky comunque ricercato. Nessuna alterazione delle varie forme di sensibilità.

Ricerche compiute:

Esame delle urine. — P. S. 1011, albumina 0.40 ‰, sangue presente, zucchero assente, pigmenti biliari assenti, urobilina presente. Sedimento - molte emazie e numerosi leucociti, parecchi cilindri ialino-granulosi, alcuni ematici.

Esame del sangue. — Emoglobina 78. G. R. 3,780,000. G. B. 21,000. Valore globulare 1.05. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili 78 %; basofili 0; eosinofili 2; linfociti 9; monociti 11.

Cutireazione con tubercolina vecchia di Koch al 20 %. — Negativa.

Reazione di Wassermann. — Negativa.

Emocultura (brodo comune). — Positiva dopo 24 ore con sviluppo di uno streptococco a lunghe catene, emolitico.

Puntura lombare. — Liquido incolore appena torbido con pressione superiore alla normale.

Reazione di Nonne-Appelt. — Positiva.

Albumina 0.40 ‰.

Sedimento, costituito da numerosi elementi prevalentemente leucociti che si rinvengono nelle seguenti proporzioni: polinucleati neutrofili 65 %, linfociti 29 %, cellule endoteliali 6 %. Negativa la ricerca microscopica di germi; negativa la cultura in brodo, agar, agar sangue, agar-ascite, siero di Loeffler.

Esame oftalmoscopico. — Piccola chiazza rossastra paramaculare con aspetto di emorragia.

Durante la degenza la temperatura oscillò nei primi giorni fra 39°.6 e 37°.8 indi andò lentamente scemando sino a giungere sotto la norma nelle ultime ore (v. tab. grafica 2). Il polso fu sempre frequente (tra i 100 e i 120), il respiro pure frequente. Le condizioni generali andarono rapidamente aggravandosi, mentre a carico dei vari organi si notava, aumento dei diametri cardiaci con affievolimento dei toni e dei soffi, notevole aumento del fegato che si palpava alla linea ombelicale trasversa, e della milza che giungeva oltre tre dita trasverse sotto l'arco costale. Comparve tosse insistente con espettorato emorragico, e all'esame dell'apparato respiratorio si notò la presenza di ipofonesi alla base di destra con gruppo di rantoli a piccole e medie bolle. La dispnea, la cianosi si fecero più intense, ad esse si aggiunse pallore notevole, il polso divenne piccolo, filiforme e l'ammalata morì nelle prime ore del pomeriggio del 30 gennaio.

Autopsia. — All'esame delle meningi si nota una pachimeningite emorragica. Nulla a carico dei nervi e dei vasi della base. Nel cervello edema della sostanza cerebrale. All'apertura dell'addome si nota che il fegato deborda di circa quattro dita dall'arco costale e che la milza è notevolmente aumentata di volume. Nel cavo pleurico di destra e di sinitra si rileva una piccola quantità di liquido limpido citrino. La punta del cuore è al V spazio intercostale lungo l'ascellare anteriore sinistra. Nella cavità pericardica vi è abbondante liquido limpido citrino. La prova delle valvole arteriose e venose mostra insufficienza della mitrale, della tricuspide e delle valvole aortiche. Il ventricolo destro non è dilatato nè ipertrofico. Il setto interventricolare fa procidenza in esso. Niente si trova a carico dell'atrio destro. Il ventricolo sinistro è ipertrofico. I veli della mitrale sono ispessiti e saldati fra loro. Nell'atrio sinistro si trova un trombo occludente la mitrale che asportato fa vedere

sull'endocardio della superficie atriale della mitrale delle vegetazioni di endocardite recente che si trovano anche nella superficie ventricolare delle valvole aortiche.

Nel polmone si trovano i segni di un induramento rosso ed un leggero edema. Il fegato è aumentato di volume, di peso, di consistenza e presenta i segni di una stasi recente.

La milza è notevolmente aumentata di volume e presenta una cicatrice da infarto ed un infarto recente. Il rene mostra alterazioni trofiche.

Diagnosi anatomica. — Endocardite acuta della mitrale e delle valvole aortiche. Endocardite cronica della mitrale. Mancanza di ipertrofia dei ventricoli. Fegato da stasi recente, milza da stasi con traccie di infarto ed infarto recente.

CASO III. - *Endocardite maligna lenta.* — R. B., a. 19, impiegato.

Nulla di notevole a carico degli ascendenti e dei collaterali. L'infermo nato da parto fisiologico ebbe allattamento mercenario. Morbillo e parotite nella prima infanzia guariti senza complicazioni. A 8 anni infezione tifosa accompagnata a dolori diffusi a varie articolazioni. In seguito andò soggetto a vari intervalli ad attacchi di febbre con dolori articolari sì che ogni volta era costretto a rimanere in letto circa un mese. Dall'età di 14 anni si accorse della facile insorgenza di affanno nel salire le scale o nel compiere anche lievi fatiche. L'ultimo attacco di febbre e dolori articolari risale al gennaio 1922. Però da esso l'infermo non si rimise completamente, ma notò ogni due o tre giorni la comparsa di elevazioni febbrili alle quali si accompagnavano aumento dell'affanno e profondo senso di malessere e di astenia. Egli continuò ugualmente le sue occupazioni di impiegato pure interrompendole ogni tanto con periodi di riposo, ma nel settembre 1922 la febbre si fece più elevata ed a tipo continuo sì che fu costretto a mettersi a letto. Fece cure saliciliche che gli portarono qualche giovamento, ma persistendo la febbre, l'astenia profonda, l'affanno ed un notevole grado di decadimento della nutrizione e della sanguificazione, chiese ricovero in ospedale e il giorno 6 ottobre 1922 fu accolto nella Clinica Medica.

All'ingresso si notava: Nulla a carico della costituzione scheletrica. Nutrizione scaduta, pallore intenso della cute e delle mucose. Non edemi. P. 120. R. 30. T. 38°.7. Lingua umida leggermente impatinata. Nulla a carico del faringe e delle tonsille.

Torace. — Allungato, appiattito nel senso antero-posteriore, con spazi intercostali più ampi della norma. Fosse sopra e sottoclavicolari evidenti, angolo epigastrico acuto.

Apparato respiratorio. — I margini polmonari inferiori si delimitano a un dito sotto l'angolo scapolare con espansione inspiratoria normale a sinistra, notevolmente limitata a destra. Fremito vocale tattile normale. Nulla di patologico all'ascoltazione sia anteriormente che posteriormente.

Cuore e vasi. — Evidente sporgenza della regione precordiale. L'itto della punta è ben visibile e palpabile al V spazio a circa 3 centimetri all'esterno dell'emiclaveare. Esso appare diffuso cupoliforme e accompagnato da netto fremito sistolico. Con la percussione la punta si delimita al quinto spazio sull'ascellare anteriore, il limite sinistro al terzo spazio sull'emiclaveare, il limite destro ad un centimetro all'esterno della margine sternale destra. Alla ascoltazione alla punta primo tono debole accompagnato da lungo rumore di soffio intenso, secondo tono pure debole seguito da rumore di soffio aspirato. Procedendo dalla punta verso il centrum il soffio sistolico diminuisce di intensità mentre quello diastolico si rende più evidente raggiungendo il massimo sul focolaio di ascoltazione dell'aorta. Sul manubrio dello sterno netto rumore di va e vieni. Sul focolaio di ascoltazione della polmonare secondo tono accentuato.

Tutti i vasi, sia quelli del collo che quelli degli arti superiori ed inferiori appaiono nettamente pulsanti e la palpazione al collo rileva netto fremito vasale. Il polso è frequente, ritmico, celere. L'ascoltazione sulla femorale fa percepire doppio soffio, non doppio tono. Assenza di polso capillare di Quincke.

Addome. — E' trattabile, indolente in tutti i quadranti; non presenta traccie di liquido.

Fegato. — Si delimita in alto alla quinta costola, in basso si palpa a livello della linea ombellicale trasversa, liscio, appena dolente, di consistenza normale.

Milza. — Giunge in alto all'ottavo spazio sull'ascellare media, e in basso si palpa a due dita sotto l'arco costale; scarsamente dolente.

Pochi gangli piccoli spostabili indolenti in tutte le stazioni.

Esame del sistema nervoso negativo.

Ricerche compiute:

L'esame delle urine non ha dimostrato mai durante la degenza dell'infermo presenza di sostanze patologiche, nè alterazioni quantitative dei componenti normali.

Esame del sangue. — Emoglobina 45. G. R. 2,800,000. G. B. 14,200. Valore globulare 0.80.

Il numero dei leucociti presentò oscillazioni notevoli da 50,000 a 9000 non solo nei vari periodi nei quali l'esame venne praticato, ma in rapporto alle diverse modalità e punti di prelevamento del sangue. Tale fatto è stato oggetto insieme con il reperto particolare della diversa pressione vasale nei vari distretti periferici e con le modificazioni dell'esame morfologico del sangue, di una comunicazione del prof. Ghiron e ad essa rimando per quanto a ciò si riferisce. Noto soltanto che l'esame dei preparati di sangue a striscio fece rilevare che non vi era alcuna alterazione a carico della forma, volume, colorabilità dei globuli rossi. I leucociti si presentavano pure in proporzioni pressochè normali all'infuori di un certo aumento delle mastzellen (polinucleati neutrofili 64 %, eosinofili 3 %, basofili 7 %, linfociti 18 %, monociti 8 %). Accanto a questi elementi normali, si notava un grande numero (circa il 60 %) di cellule voluminose, quasi cinque volte un comune monocita, con nucleo a reticolo lasso contenente da 3 a 4 nucleoli e con protoplasma esile, basofilo con alcune granulazioni ossifili. Tali cellule presentavano le caratteristiche degli elementi istioidi.

Cutireazione con tubercolina vecchia di Koch al 20 %: negativa.

Reazione di Wassermann: negativa.

Emocultura (in brodo comune): positiva per lo *streptococcus viridans*.

Pressione arteriosa. — Dimostrò notevoli variazioni tra i diversi distretti vasali e precisamente:

A destra: *Braccio*: massima 135, minima 50.

Gamba: massima 85, minima 50.

A sinistra: *Braccio*: massima 210, minima 55.

Gamba: massima 290, minima 85.

Esame oftalmoscopico. — Papilla iperemica a margini lievemente sfumati; vasi venosi aumentati di volume, piccole emorragie recenti in O. O.

Le condizioni dell'infermo notate all'ingresso andarono progressivamente peggiorando con aumento della dispnea, del pallore e della frequenza del polso. La temperatura si mantenne continuo-remittente con massimo di 38°.7, 39° e minimo di 36°.8, 37° (v. tab. grafica 3) ed il 5 novembre l'infermo venne rapidamente a morte.

Autopsia (non fu possibile eseguire l'autopsia totale). — L'esame anatomico del cuore fece rilevare i segni di una endocardite cronica della mitrale con retrazione e saldatura dei pizzi valvolari. Endocardite ulcerosa recente della mitrale e delle semilunari aortiche. Ipertrofia del ventricolo sinistro. Dilatazione dell'orecchietta sinistra e del ventricolo destro. Infarto splenico di data antica in via di organizzazione.

CASO IV. - *Endocardite maligna lenta.* — S. L., a. 25, nubile.

Gentilizio negativo. Non malattie degne di nota nella prima infanzia. A 7 anni fu affetta da reumatismo articolare acuto. Durante il decorso della malattia per la quale rimase ricoverata per 5 mesi in luogo di cura, andò soggetta ad attacchi convulsivi. A 16 anni ebbe un secondo attacco di reumatismo articolare complicato ad endocardite e per 6 mesi rimase costretta

al letto. Negli anni successivi e per 4 anni consecutivi, gli attacchi si ripeterono ed ogni volta obbligarono la malata al letto per un periodo di 5-6 mesi. Durante l'ultimo attacco le venne praticata una cura con oro colloidale e dopo 3 mesi di malattia si ristabilì abbastanza bene. Per quattro anni poi (dal 1917 al 1921) fu in condizioni discrete. Il 4 dicembre 1921 fu costretta di nuovo al letto per febbre insorta improvvisamente con brivido, ed accompagnata a dolori alle articolazioni senza tumefazione o rossore di queste. La febbre a tipo continuo fu dapprima modica, poi andò facendosi sempre più elevata e per sei mesi assunse il tipo continuo remittente. Nel marzo 1922 improvvisamente si stabilì emiplegia sinistra che andò lentamente regredendo. La morte sopravvenne il 4 giugno 1922.

1° marzo 1922. — Condizioni generali gravi. Pallore intenso della cute e delle mucose, sugli arti si notano piccoli punti emorragici. La nutrizione è notevolmente scaduta. Dispnea spiccata. Non edemi agli arti inferiori. L'esame dell'apparato respiratorio non dimostra alterazioni fisiche e funzionali di qualche entità. A carico del cuore si rileva un aumento notevole dell'aia di ottusità relativa tanto nella sezione sinistra che in quella destra. L'ascoltazione permette di rilevare la presenza di un vizio composto della valvola mitrale e delle valvole aortiche. Polso frequente, celere.

Addome leggermente meteorico, trattabile, indolente, senza liquido.

Fegato in alto alla VI costola sulla emiclaveare, in basso a tre dita dall'arco costale, di consistenza aumentata, dolente.

Milza in alto all'VIII costola sulla ascellare media, in basso a due dita dall'arco costale, di consistenza aumentata, dolente.

Non potei avere notizia dell'esito di esami particolari praticati, nè potei io stesso eseguirne altri all'infuori della *emocultura* (in brodo comune) che diede luogo allo sviluppo in cultura pura di uno streptococco non emolitico, a brevi catene. Detto streptococco coltivato in terreni contenenti sangue sia umano che di montone, si presentò come tipico *streptococcus viridans*.

Caso V. - *Endocardite maligna lenta*. — Cr., a. 30, impiegato.

Genitori viventi e sani. Non malattie degne di nota nell'infanzia. Nella giovinezza soffrì di reumatismo articolare acuto complicato ad endocardite. Ne residuò un vizio di cuore sì che venne esentato dal servizio militare, però, come egli afferma, potè attendere ugualmente alle sue occupazioni anche quando queste richiedevano dispendio di energia fisica, senza risentire alcun disturbo. Nel 1921 contrasse matrimonio con donna apparentemente sana.

Nega di avere contratto lues e malattie veneree. Nel luglio 1922 senza un periodo prodromico particolare e senza avvertire alcun fenomeno ben determinato ammalò con febbre, dolori diffusi agli arti, modica cefalea, astenia, inappetenza. La febbre dapprima modica, andò nei giorni seguenti facendosi più accentuata, con oscillazioni giornaliere spiccate, da un minimo di 37°-37°.5 ad un massimo di 39°-40°. Egli riferisce di non essere mai stato apirettico, ma di avere notato che a periodi nei quali la temperatura raggiungeva massimi elevati, si alternavano periodi nei quali la febbre era più lieve. Non affanno, non tosse, non disturbi gastrici o intestinali. Alvo e minzione regolari. Talvolta nel periodo che precedette la nostra osservazione, ebbe a notare dolori alle estremità delle dita delle mani e la comparsa sul polpastrello di esse di piccole chiazze rosso vivo che nei giorni successivi assumevano una colorazione violacea, poi impallidivano senza lasciare alcuna traccia.

Tali condizioni si protrassero dall'inizio della malattia sino al mese di novembre, quando recatosi a Roma presso la sua famiglia venne sotto la nostra osservazione. Molteplici cure dietetiche e medicamentose sperimentate in quel periodo erano state senza effetto sia sulla febbre che sugli altri sintomi.

Esame obiettivo (2 novembre 1922). — Scheletro prevalentemente sviluppato in lunghezza senza alterazioni particolari. Nutrizione notevolmente scaduta, masse muscolari poco sviluppate, flaccide, ipotoniche. Cute pallida, pallore delle mucose. Non edemi agli arti inferiori o al sacro. Polso 100. Respiro 20. Temperatura 38°.5. - Lingua umida detersa. Nulla al faringe. Sul polpastrello del dito medio della mano sinistra si nota una piccola chiazza ecchimotica della grandezza di una testa di spillo.

Nulla si rileva a carico dell'apparato respiratorio.

Cuore. — Itto della punta visibile e delimitabile con la percussione al V spazio un cm. all'esterno dell'emiclaveare. Limite sinistro incrocia la III costola sull'emiclaveare. Limite destro alla marginale destra dello sterno. Non si palpano fremiti. Non fenomeni laringo-tracheali. All'ascoltazione alla punta toni conservati, il primo rinforzato. Si apprezza rumore di soffio diastolico aspirato che aumenta d'intensità procedendo dalla punta verso il focolaio d'ascoltazione dell'orifizio aortico, ove sostituisce il II tono; II tono sulla polmonare normale.

Evidente pulsazione delle arterie periferiche. Polso ritmico, uguale, celere. Non doppio soffio nè doppio tono sulla femorale.

Addome. — Trattabile indolente, non meteorico, senza liquido.

Fegato. — Si delimita in alto alla V costola sulla emiclaveare, si palpa in basso a due dita dall'arco costale di consistenza normale, non dolente.

Milza. — In alto si delimita alla VII costola sull'ascellare media, in basso si apprezza a due dita dall'arco costale, di consistenza aumentata, dolente.

Scarsi gangli piccoli, spostabili, indolenti, in tutte le stazioni.

Esame del sistema nervoso negativo.

Ricerche compiute:

Esame delle urine. — Albumina presente in traccie evidenti; qualche emazia e qualche cilindro ialino nel sedimento.

Esame del sangue. — Emoglobina 65. G. R. 3,980,000. G. B. 17,000. Valore globulare 0.83. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili 79 %, basofili 0, eosinofili 0, linfociti 16 %, monociti 5 %.

Sierodiagnosi per il TIFO: Paratifo A. Paratifo B. Melitense, negative.

Siereazione di Wassermann: negativa.

Emoculture (brodo comune):

1°) 2 novembre 1922. — Sviluppo dopo 48 ore di uno streptococco a brevi catene che cresce stentatamente in agar comune, meglio in brodo dove determina un intorbidamento uniforme che si rischiara se non dopo 5-6 giorni. Non fonde la gelatina. Coagula il latte. Non è emolitico. Non dà colonie con colorazione verdastra anche se seminato in terreni contenenti sangue di specie diverse (umano, montone, ecc.).

E' Gram-positivo.

2°) 8 novembre 1922. — Risultato identico a quello ottenuto con la I emocultura.

Un trattamento istituito con autovaccino, ed un altro con metalli colloidali furono senza risultato.

Le condizioni generali andarono progressivamente aggravandosi, la temperatura mantenne un decorso intermittente (v. tab. grafica 4), il polso divenne frequente, molle. I diametri del cuore aumentarono, i toni si fecero più deboli, il soffio diastolico meno netto.

Il 30 dicembre 1922 l'infermo fu colto da violenti dolori addominali, da dispnea spiccata. Ebbe frequenti deliqui e periodi di agitazione con senso di angoscia e fame d'aria. Non epitassi, non vomito, non melena.

Il giorno 1° gennaio 1923 morte improvvisa senza alcun sintomo particolare.

Caso VI. - *Endocardite maligna lenta*. — L. R., a. 24, possidente.

Nulla di importante nel gentilizio. Nato a termine da parto fisiologico ebbe allattamento materno. Nessuna malattia sino all'età di 9 anni quando fu affetto da infezione tifosa decorsa senza particolari complicazioni. Stette poi bene sino all'età di 15 anni quando fu colpito da reumatismo articolare acuto con febbre elevata, complicato ad endocardite. Se ne ristabilì completamente ed egli godette poi ottima salute, dedicandosi alle occupazioni inerenti alla sua posizione di agricoltore, senza dovere in alcun modo limitare la propria attività per alcun disturbo particolare. Anzi egli seguiva con notevole trasporto ogni sorta di *sport* e non ebbe mai a notare nè affanno, nè edemi, nè alcun fenomeno subiettivo. Non prestò servizio militare perchè

esoneratone per vizio cardiaco. In tali condizioni di pieno benessere giunse sino all'agosto 1922, quando, dopo un periodo di pochi giorni di debolezza, di inappetenza fu colto da febbre modica, accompagnata a cefalea, ed a dolori articolari e muscolari. La febbre nei giorni seguenti andò man mano aumentando di intensità mantenendosi del tipo di febbre continuo-remittente.

Però l'infermo non risentiva disturbi spiccati dalla presenza della febbre, chè anzi spesso anche con temperatura di 39° usciva di casa. Tale stato si mantenne invariato sino al dicembre 1922. In quest'epoca comparve improvvisamente dolore alla base dell'emitorace sinistro con tosse, ma senza espettorato, dolore scomparso dopo alcuni giorni, senza lasciare alcun disturbo. In seguito ebbe una sera dispnea improvvisa, con senso di costrizione alla regione precordiale. Anche tale sofferenza dileguò dopo 24 ore. Successivamente ebbe a lamentare l'insorgenza di un dolore improvviso trafittivo al polpaccio destro, sì che gli venne praticata una iniezione di morfina. Nessuna alterazione fu allora rilevata a carico dell'arto. Altre volte, a intervalli vari, l'infermo notò la comparsa di dolore in corrispondenza dei polpastrelli delle dita delle mani e dei piedi con presenza di piccole chiazze emorragiche nel punto dolente. Talora senza disturbi gastrici o intestinali particolari, ma soltanto con qualche dolore addominale, l'infermo si accorse di una colorazione particolarmente nera delle feci. Frequentemente epistassi ed emorragie gengivali.

Il paziente venne a Roma per sentire il parere di altri medici ed in tale circostanza fu oggetto di questa osservazione; egli ripartì dopo due giorni per la sua residenza, ove morì il 12 marzo 1923.

Esame obiettivo (30 gennaio 1923. — Costituzione scheletrica normale. Masse muscolari discretamente sviluppate, flaccide. Pannicolo adiposo scarso, cute intensamente pallida con colorito del viso e delle estremità decisamente paglierino. Sclere subitteriche; mucose pallide, cianotiche. Sulla regione esterna della gamba sinistra, sull'alluce sinistro, sulle regioni mammarie, sul polpastrello del medio della mano sinistra, piccole macchie violacee da pregresse emorragie. Piccolo coagulo di sangue sulla gengiva inferiore a destra tra il I ed il II premolare. Non edemi.

P. 120. R. 24. T. 38°.5.

Lingua umida con leggera patina, nulla a carico del faringe e delle tonsille.

Apparato respiratorio. — Esame fisico e funzionale negativo.

Cuore. — Itto della punta al V spazio ove si delimita colla percussione la punta un centimetro all'esterno dell'emiclaveare. Il limite destro è un cm. all'esterno della marginale destra dello sterno. Non ottusità retrosternale, non fenomeni laringo-tracheali. Non fremiti. All'ascoltazione I tono coperto da lungo rumore di soffio a getto di vapore che si inizia nella presistole e che si prolunga per tutta la sistole. Il polmonare rinforzato, II aortico normale.

Polso piccolo, frequente, ritmico.

Addome, non meteorico, indolente, trattabile, senza liquido.

Fegato. — In alto alla VI costola sull'emiclaveare, in basso a due dita dell'arco costale, di consistenza leggermente aumentata, non dolente.

Milza. — In alto alla VII costola sull'ascellare media, in basso a due dita dall'arco, di consistenza aumentata, non dolente.

Nulla a carico delle loggie renali.

Pochi gangli piccoli spostabili, indolenti in tutte le stazioni.

Esame del sistema nervoso, negativo.

Ricerche compiute:

Esame delle urine. — P. S. 1014. Albumina traccie, pigmenti biliari assenti, urobilina traccie, sangue assente. Nel sedimento rari cilindri ialini, cellule dell'epitelio pavimentoso, rari leucociti.

Esame del sangue. — Emoglobina 60. G. R. 3,190,000. G. B. 12,300. Valore globulare 0.96. Formula leucocitaria: polinucleati neutrofili 77 %, eosinofili 2 %, basofili 8 %, linfociti 17 %, monociti 3 %.

Sierodiagnosi per il TIFO. — Paratifo A, paratifo B, Melitense - negative.

Siero reazione di Wassermann: negativa.

Emocultura in brodo. — Dopo 72 ore sviluppo in cultura pura di uno streptococco, che si presenta morfologicamente per lo più disposto a coppie non capsulate e a catenelle di pochi elementi (4-6). Nei successivi passaggi si mantiene a brevi catenelle. Il brodo viene uniformemente intorbidato e non si ha successiva chiarificazione con presenza di fiocchi al fondo o lungo il tubo. Non fonde la gelatina. Coagula il latte. Non è emolitico. Non dà colonie tipo viridans anche se coltivato in mezzi contenenti sangue umano o di altra specie. È Gram-positivo.

***

Come risulta dalle storie esposte, due casi si riferiscono ad endocardite maligna acuta ed in essi il giudizio diagnostico non presentava difficoltà serie perchè se da una parte esistevano i segni principali di uno stato settico grave (andamento della temperatura, leucocitosi, splenomegalia), dall'altro erano manifesti i sintomi di una lesione delle valvole cardiache. Per altro, mentre nel primo caso facevano difetto elementi che parlassero per un preesistente vizio di cuore, nel secondo si poteva sicuramente affermare, sopratutto in base all'anamnesi, che già il cuore era stato sede di un processo infiammatorio che aveva lasciato alterazioni particolari sulla valvola mitrale. Che nei due casi suddetti si trattasse della forma acuta era suggerito dalla gravità particolare della malattia e dal suo rapido decorso terminato con la morte nel I caso dopo circa 15 giorni dall'inizio, nel II caso al 13° giorno. In entrambi l'emocoltura aveva portato all'isolamento di uno streptococco i cui caratteri che potevano servire a definirlo erano costituiti anzitutto da spiccato potere emolitico.

Gli altri quattro casi riportati, costituiscono tutti altrettanti esempi di quella forma di endocardite lenta che se fu già nettamente definita e descritta in tutti i particolari del suo quadro clinico ed anatomo-patologico da Jaccoud nel 1882 e da Osler nel 1885, fu successivamente oggetto di più ampi studi per opera di Pineau, Claude, Gouget, Debrè, Vaquez, Schottmüller, Jochmann, Lohlein, Lenhartz, Libmann, ecc.

Si giunse così alla determinazione del quadro clinico dell'endocardite lenta, caratterizzato da insorgenza alle volte subdola, con un primo breve periodo di febbre modica, di dolori vaghi diffusi, di astenia, di cefalea, cui segue l'altro periodo che può protrarsi per parecchi mesi ed anche un anno, e durante il quale la febbre assume un decorso irregolare, con remittenze notevoli, e con alternative di temperature elevate precedute da brivido intenso seguito da sudori profusi, e di temperature modiche che possono far pensare ad un probabile esaurimento dell'infezione, ipotesi questa smentita da un successivo rialzarsi della febbre e da un ulteriore aggravamento delle condizioni generali. Al sintomo importante dell'andamento della febbre si aggiungono come elementi di grande valore, i segni di una pregressa endocardite semplice, la presenza di emorragie cutanee e mucose, la comparsa del sintomo di Osler, l'anemia progressiva, la notevole splenomegalia, con modica epatomegalia, l'insorgenza di lesioni renali caratterizzate per lo più da segni di nefrite parcellare, la facile comparsa di embolie numerose. Se

nell'endocardite maligna acuta e lenta l'insieme dei sintomi generali sta ad indicare la presenza di uno stato settico, la coesistenza per lo più di un vizio valvolare preesistente permette di raggruppare questi due elementi e di portare l'ipotesi che sulle valvole già lese da una endocardite semplice pregressa si sia localizzato un germe causa dell'infezione. È invero l'indagine anatomo-patologica, dimostrando l'esistenza di lesioni recenti sviluppatesi su valvole già alterate, non solo, ma inoltre la presenza nelle lesioni recenti di un germe e in quasi la totalità dei casi di un cocco, dava conferma ampia all'ipotesi diagnostica formulata. Mancava ancora quale prova indiscutibile dell'esistenza di uno stato setticemico, il reperto dal sangue del germe causa dell'endocardite. A questo condussero le indagini di Schottmüller dal 1903 al 1910, e le emoculture eseguite con tecnica particolare, preferibilmente col metodo delle piastre di agar e con terreni di cultura addizionati al glucosio, permisero di isolare nella maggioranza dei casi e sino dai primi periodi della malattia uno streptococco.

Per altro, questi studi intesi a chiarire in modo definitivo l'eziologia dell'endocardite maligna, portarono alla constatazione che nelle forme acute il più delle volte si isolava dal sangue uno streptococco emolitico, o un pneumococco. Soltanto più di rado vennero coltivati altri germi e quasi eccezionali figurano il caso di Finley, decorso in 5 settimane col quadro dell'endocardite maligna acuta e con fenomeni meningei e nel quale venne isolato dal sangue e dal liquor il meningococco, e i casi nei quali le colture del sangue permisero di constatare o il gonococco od uno stafilococco. Di fronte a questi risultati stava il reperto nelle forme di endocardite maligna lenta di uno streptococco isolato per la prima volta nel 1910 da Schottmüller in 5 casi (in 4 di essi dal sangue, nell'altro con le colture delle valvole e dalla milza) e in base allo scarso potere patogeno per gli animali, ed alla proprietà di dare in agar-sangue colonie di colorito verdastro, denominato come *streptococcus mitior seu viridans*.

Le ricerche successive compiute da numerosi autori nell'endocardite maligna lenta confermarono in linea generale il reperto di Schottmüller e abbastanza numerosi sono nella letteratura i casi riferiti nei quali le culture dal sangue fecero constatare la presenza dello *streptococcus viridans*.

Se però nella maggioranza dei casi questo è il risultato che le indagini bacteriologiche dei vari autori hanno confermato; se è sembrato di poter vedere nello *streptococcus viridans* una specie particolare di streptococco avente caratteri propri morfologici culturali, e patogeni, sì da giungere alla ipotesi che esso costituisse quasi un germe a sè non solo, ma rappresentasse anche l'agente eziologico unico del quadro clinico tutt'affatto particolare dell'endocardite maligna lenta; ulteriori indagini cliniche, e come già ho accennato più recenti studi bacteriologici e sperimentali sugli streptococchi, ponevano il quesito di una non sufficientemente dimostrata individualità dello *streptococcus viridans*, e di una non rigorosa specificità del suddetto germe per l'endocardite maligna lenta.

Quali gli elementi risultanti dalla investigazione clinica?

Quali i risultati degli studi bacteriologici e sperimentali?

Anzitutto sono stati descritti casi di endocardite da *streptococcus viridans* con decorso particolarmente acuto, e ne riferiscono due casi Lorey (1912) ed altri due Schippers (1921), inoltre non pochi sono i casi riportati di endo carditi decorse tutte col quadro classico della forma maligna lenta e nei quali vennero coltivati dal sangue o uno streptococco non *viridans* o altri germi. Così Hernstel nel 1913 riferì un caso di endocardite lenta insorta in individuo affetto da vizio congenito di cuore, con emocoltura positiva per lo *streptococcus conglomeratus* o *salivarius;* Wegner nel 1913 ne descrisse un caso dovuto al *micrococcus flavus,* ed un altro ne riportò nel 1914 Kämmerer pure dovuto allo stesso germe. In 4 casi studiati da Gessler venne una volta isolato uno stafilococco albo, e 3 volte il diplostreptococco pleomorfo; in 3 casi riferiti da Cotton accanto a 8 dovuti allo *streptococcus viridans,* fu coltivato due volte lo stafilococco ed 1 volta un diplococco. Inoltre Vaquez su 9 casi di endocardite maligna lenta trovò 7 volte lo *streptococcus viridans* e 2 volte il pneumococco. Interessante poi si presenta il caso riferito da Howel-Katharine di una endocardite lenta nella quale furono dal sangue isolati due streptococchi, l'uno emolitico, l'altro *viridans.*

In un caso riferito recentemente da Laubry e Bordet, e studiato a lungo con 5 emocolture eseguite in vari periodi della malattia, fu riscontrato sempre lo stesso streptococco non emolitico, nè *viridans,* nè morfologicamente identificabile con lo *streptococcus mucosus.*

Nei sei casi che ho soprariferito ho potuto ottenere in tutti emocolture positive; nei due di endocardite maligna a decorso acuto, per lo streptococco emolitico, negli altri quattro a decorso prolungato, per uno streptococco non emolitico, ma che per due di essi dava ai primi passaggi colonie del tipo *viridans,* per gli altri due invece non dimostrava tale proprietà, nè appariva anche nella prima cultura contenere coppie capsulate. Gli altri caratteri culturali erano rappresentati da un intorbidamento uniforme del brodo con scarsa, tardiva o anche assente successiva chiarificazione della cultura e precipitazione dei germi al fondo. Le semine in latte avevano dato coagulazione dopo alcuni giorni; la gelatina non era sciolta. Tutti si presentavano Gram-positivi. Come già ho riferito al principio, nessuno dei caratteri culturali può essere di base ad una classificazione degli streptococchi, nè può essere usata la prova dell'agglutinazione con sieri specifici o quella delle culture in terreni con aggiunta di siero agglutinante. Anche le prove di fermentazione non dànno risultati costanti. Mi sono limitato quindi soltanto al criterio desunto dalle culture in terreni addizionati di sangue, criterio che permetteva solo di differenziare gli streptococchi isolati in emolitici e in non emolitici, e di constatare per 2 stipiti di questi ultimi la proprietà di trasformare l'emoglobina in metaemoglobina.

Le osservazioni riportate tendono quindi a dimostrare due fatti: 1) che si hanno casi di endocardite maligna a decorso acuto dovuti allo *streptococcus viridans;* 2) che in parecchi casi di endocardite lenta è stato isolato uno streptococco non emolitico, nè *viridans,* o eccezionalmente qualche altro

germe. Non si può quindi affermare che lo *streptococcus viridans* costituisca l'elemento eziologico specifico dell'endocardite lenta.

D'altra parte gli studi bacteriologici e sperimentali hanno portato alla conclusione che non si può con sicurezza porre una classificazione degli streptococchi nel senso che i vari stipiti riscontrati rappresentino altrettante specie, ma che piuttosto si possa parlare di tipi di streptococco e cioè di streptococco emolitico, non emolitico, *viridans*. Questi tipi rappresenterebbero altrettante modificazioni biologiche di uno streptococco unico, e sarebbero probabilmente in rapporto col vario grado di virulenza del germe stesso. Le ricerche più sopra riferite di Rosenow, Clawson, Schnitzer, Kuczynski e Wolff, dimostrerebbero la possibilità della trasformazione di un tipo di streptococco nell'altro e ciò sia nelle culture che attraverso gli animali. Onde le osservazioni cliniche da un lato, le ricerche bacteriologiche dall'altro portano alla conclusione che se esiste una specie sola di streptococco, le differenze morfologiche, culturali, biologiche riscontrate nei diversi stipiti sono dovute a modificazioni determinate e dalle condizioni di cultura e dal grado di resistenza dell'organismo infettato. Nei casi che ho creduto opportuno riportare, resta per altro chiaro che mentre nella endocardite maligna acuta lo streptococco isolato dal sangue appartiene al tipo emolitico, per il quale tutti gli autori sono concordi ad ammettere un maggiore grado di virulenza, nella endocardite maligna lenta lo streptococco ottenuto dalla emocoltura è anzitutto del tipo non emolitico — e soltanto due volte su quattro è identificabile con lo *streptococcus mitior seu viridans* di Schottmüller. Le profonde analogie però esistenti fra i quattro casi di endocardite lenta non possono in alcun modo dal punto di vista clinico condurre ad ammettere un potere patogeno particolare allo *streptococcus viridans* di fronte all'altro non emolitico nè *viridans*, e rafforzano invece il concetto che in questa forma speciale di endocardite si debba soltanto parlare genericamente di streptococco non emolitico.

È bene per altro osservare che le ricerche di quanti si sono dedicati allo studio della endocardite lenta, dimostrano come con maggiore frequenza lo stipite isolato dal sangue appartenga al tipo *viridans*, ma ciò non permette, come ripeto, ed in considerazione specialmente delle osservazioni e degli studi citati, una classificazione basandola su elementi non costanti, e tanto meno che possa esistere una corrispondenza netta e precisa fra forma clinica ed alcune proprietà culturali del germe che in quella malattia è dato isolare dal sangue o riscontrare negli organi e nelle lesioni anatomiche. Se una delle proprietà più costanti degli streptococchi è, come afferma Clawson, per alcuni stipiti il potere emolitico, per altri l'assenza di esso, le caratteristiche culturali dimostrate nei vari stipiti ottenuti con l'emocoltura nell'endocardite maligna, permettono di concludere che tanto nella forma acuta che in quella lenta, si riscontra, nella grande maggioranza dei casi, come agente eziologico uno streptococco, e che questo nelle forme acute ha per lo più le caratteristiche di uno streptococco emolitico; nelle forme lente quelle di uno non emolitico; il più delle volte quest'ultimo presenta le particolarità culturali dello stipite *viridans* di Schottmüller.

Aprile 1923.

BIBLIOGRAFIA

ACHARD CH. e ROUILLARD J. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1920, n. 23, p. 910-915.
BAKER G. Journ. of exp. med., 1912, vol. 15, p. 330-347.
ID. Archiv of intern. med., 1921, vol. 27, p. 262-264.
BIELING R. Zent. f. Bakt., Parasit. und Infek. Orig., 1921, Bd. 86, p. 257-266
BONDY O. Zent. f. Gynäkol., 1912, vol. 36, p. 1368-1373.
BYCZKONSKI L. Dissertation. Greiswald, 1912.
CLAWSON B. Journ. of infect. dis., 1920, vol. 26, p. 93-116.
ID. Journ. of infect. dis., 1920, vol. 27, p. 368-377.
COTTON. Brit. med. Journ., 1920, p. 851-854.
CURSCHMANN H. Münch. med. Woch., 1922, n. 12, p. 419-421.
DEBRÉ R. Presse médicale, 1917, p. 638-710.
DAVIS D. Journ. of infect. dis., 1921, B. 29, pag. 524-527.
FINLEY. Trans. of the Assoc. of Amer. physicians, 1912, vol. 27, p. 381-389.
FOX H. Zentr. f. allg. Pathol. und pathol. Anat., 1913, Bd. 24, p. 529-533.
FREYER E. Dissertation. Leipzig. 1913.
GORDINIER H. Albany med. ann., 1913, Bd. 34, pag. 317-335.
GESSLER. Med. Klinik, 1921, pag. 1476-1478.
HICHS J. Proc. of the Roy. Soc. of Med., 1912.
HASSENCAMPS. Deut. med. Woch., 1922, n. 49, p. 1638.
HENKE I. Berl. klin. Woch., 1912, Bd. 49, pag. 1927-1931.
HERNSTEL H. Lancet, 1913, vol. 184, p. 10-14.
HOFFMANNS P. Dissertation. Kiel, 1913.
HOWEL e KATHARINE M. Journal of infect diss., 1922, n. 3, pag. 299-307.
JOCHMANN G. Berl. klin. Woch., 1912, n. 49, pag. 436-439.
IUNGMANN P. Deut. med. Woch., 1921, n. 18, p. 496-499.
LISSAUER M. Zent. f. allg. Pathol. und pathol. Anat., 1912, Bd. 27, pag. 243-248.
LOREY A. Münch. med. Woch., 1912, Bd. 59, pag. 971-974.
LIBMANN. Am. Journ. of the Med. Scien., 1913, vol. 146, p. 625.
ID The Journ. of the Amer. Med. ass., 1923, vol. 80, n. 12.
LEWINSKY J. Berl. klin. Woch., 1913, pag. 443-445.
LEWIS D. M. Boston med. and surg. Journ., 1920, p. 240.
LEREBOULLET P. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1920, n. 23, pag. 894.
LAUBRY et BORDET. Gazz. des Hôp., 1923, n. 5.
LÄMPE. Deut. Archiv f. klin. Med., 1922, Bd. 141, pag. 165-174.
MINERBI G. Archiv. Scienze mediche, 1922.
MAJOR R. Bull. of the Johns. Hopk. Hosp., 1912, n. 23, pag. 326-332.
MÜNZER E. Zent. f. inn. Med., 1920, n. 16, pag. 282-288.
MORAVITZ P. Münch. Med. Woch., 1921, n. 46, pag. 1478-1481.
KLEINHAUS F. Prag. med. Woch., 1913, n. 38, pag. 527-529.
KÄMMERER N. Münch. med. Woch., 1914, n. 11, pag. 588-592.
KUCZYNSKI M. und WOLFF K. Berl. klin. Woch., 1920, n. 33, p. 777, n. 34, p. 804.
ID. Zeit. f. Hyg. und Infekt., 1921, Bd. 92, pag. 119.
ID. Zentr. f. allg. Path. und pathol. Anat., Bd. 31, 1921.
ID. Berl. klin. Woch., 1921, n. 29, p. 794.
PEZZI e DECLICH. Atti Soc. Lomb. Scienze med., 1922.
POYNTON F. Quart. Journ. of med., 1912, pag. 463-494.
PATZIG. Deut. Arch. f. Klin. Med., 1922, n. 139, p. 111-113.
ROSENOW. Journ. of infect. dis., 1912, p. 210.
ID. Journ. of infect. dis., 1914, vol. 14, pag. 1.
REYE ED. Münch. Med. Wochen., 1914, pag. 2403.
RICHARDS J. Journ. of the Amer. Med. Assoc., 1914, vol. 62, p. 110.
RUGGERI E. Riforma medica, 1920, pag. 522.
SCHOTTMÜLLER H. Münch. med. Woch., 1910, n. 12 e 13, pag. 617.
ID. Beitr. z. klin. d. Infektion und z. Immunität., 1914, vol. 3, pag. 291.
STARLING H. The quart. Journ. of Med., 1923, n. 63, pag. 263.
SALTYKOW S. Virch. Arch. f. pathol. Anat., 1912, pag. 126-136.
STADLER. Med. Klinik, 1914, n. 13, pag. 529.

STONE R. Americ. Journ. of Hyg., 1922, vol. 2°, pag. 67.
SCHIPPERS J. C. Jahrb. f. Kinderheilkunde, 1921, vol. 45, pag. 332.
SCHNITZER R. Zeit. f. Hyg. und Infektion, 1920, vol. 93, pag. 96.
SALUS G. Med. Klinik, 1920, n.·43, pag. 1107.
THALMANN. Zentr. f. Bakt. Orig., 1912, vol. 66, pag. 240-245.
VAQUEZ. Les maladies du coeur, 1921.
WEGNER R. Dissertation. München, 1913.
WINSLOW C. Journ. of infect. dis., 1912, pag. 285-293.

IV.

OSPEDALE CIVILE «UMBERTO I» - ANCONA

Sovra una speciale reazione colica di origine colecistitica.

Prof. UMBERTO BACCARANI, direttore e medico primario.

Sono noti da molto tempo, sopratutto per merito della Scuola del Grocco, gl'intimi rapporti fisio-patologici fra la vescica biliare e lo stomaco. Si può anzi affermare, che sono ben rari i casi di calcolosi epatica o di colecistite nei quali non appaia, nel quadro morboso, una discreta sindrome gastrica.

Molte volte anzi, la vescica biliare delega lo stomaco a rappresentarla nelle sue sofferenze morbose. E se non si è abbastanza accorti, si può correre il rischio di diagnosticare una forma gastrica, là dove lo stomaco non è per nulla interessato nel processo morboso.

***

Anche l'intestino può essere convogliato nella sintomatologia, così curiosa e polimorfa, della calcolosi epatica o della colecistite. Ma le manifestazioni intestinali sono meno frequenti e sopratutto sono meno note di quelle dello stomaco. È stato scritto il capitolo delle sindrome gastriche nelle colecistiti; è ancora da fare il capitolo avente per oggetto i rapporti fra la vescica biliare e lo intestino.

La colecistite può essere accompagnata tanto dalla diarrea come dalla stitichezza. Ciò è noto da molto tempo. Chauffard — che è l'Autore che meglio ha studiato la litiasi biliare — riferisce di avere osservato, in più di un caso, delle forme ribelli di stitichezza, le quali hanno ceduto rapidamente solo dopo l'ablazione della vescica biliare. Io pure ho notato che la costipazione è molto frequente nelle colecistiti in atto, così in quelle di natura calcolosa come in quelle non calcolose. E ho visto regolarizzarsi la funzione intestinale solo a guarigione clinica della colecistite.

La diarrea pure si osserva con discreta frequenza: ma questa diarrea non ha di regola alcun particolare che la faccia riconoscere di competenza della flogosi della vescichetta biliare.

Fa eccezione la così detta diarrea prandiale, la quale ha una fisonomia tutta sua particolare, patognomonica. Questa speciale forma di diarrea venne descritta la prima volta dal Linossier e confermata poi dagli Autori successivi.

« Durante o dopo i pasti — e sopratutto dopo la cena — il malato avverte un vivo dolore all'epigastrio o nel punto cistico; un senso di angoscia e qualche volta una specie di sincope. Poco dopo è preso da dolori al ventre; da un bisogno imperioso, impellente di vuotare lo intestino e da una scarica intestinale costituita da bile. La crisi così si chiude e il paziente può riprendere il pasto che aveva forzatamente sospeso ».

Questa descrizione del Linossier — che io ho riportato letteralmente dallo Chauffard — è esattissima: direi quasi pittorica. Tutti i medici hanno avuto l'opportunità di controllarne la precisione nella loro clientela.

Il meccanismo patogenetico di questa diarrea prandiale deve ricercarsi in una espressione violenta di bile, in una specie di eiaculazione biliare — passatemi il confronto — alla quale tengono dietro movimenti peristaltici esagerati, per i quali viene quasi proiettato all'esterno un fiotto di bile. Infatti in queste particolari evenienze il materiale diarroico è costituito quasi esclusivamente dall'umore biliare pressochè intatto; cioè senza nessuna di quelle alterazioni fisico-chimiche che si hanno quando la bile, come di norma, s'indugia nello intestino.

***

Ma oltre queste sofferenze intestinali di origine colecistitica, io spero di darvi la prova clinica che esiste un'altra curiosa forma morbosa intestinale — che non ho trovato descritta nei libri, nè riferita nei giornali medici che ho sottomano — alla quale bene si conviene il nome di « reazione colica di origine colecistitica ».

Questa particolare sindrome morbosa è caratterizzata da una o più scariche pseudodiarroiche, con punto di riflessione dalla vescica biliare infiammata.

Ho avuto la fortuna di osservarne parecchi esemplari — non molti per la verità — così nella mia clientela privata, come nello esercizio ospitaliero. Mi limiterò a riferirvi intorno a tre sole osservazioni. Di una anzi posso anche darvi il reperto anatomico.

M. M., di anni 31, casalinga. Nulla di notevole nell'anamnesi famigliare e personale remota. È andata a marito a 23 anni con un uomo robusto, dal quale ha avuto due figli viventi e sani. Non aborti. In questi ultimi anni — senza che mangiasse più dell'ordinario e conducendo la stessa vita — è aumentata notevolmente di peso. Ha sempre sofferto di ostinata stitichezza.

Da circa due anni la paziente soffre tratto tratto, dopo qualche ora dai pasti, di un senso di peso e di bruciore all'epigastrio. Qualche volta prova anche, in questa regione, un vivo dolore. Durante una crisi dolorosa, insolitamente forte, ha avuto vomito alimentare.

L'inferma assicura che in quasi tutti questi attacchi dolorosi — in ispecie in quelli nei quali il dolore era più forte — veniva presa da un

bisogno impellente di andare di corpo. Ricorda anzi che una notte si è svegliata con un senso di forte bruciore e dolore all'epigastrio e poco dopo ha dovuto correre in gran fretta alla latrina per una scarica abbondante intestinale. Tutte queste crisi dolorose, con un bisogno imperioso di vuotare l'intestino, erano accompagnate da febbre e da qualche brivido di freddo.

Da circa sei mesi coteste sofferenze epato-intestinali si sono fatte più frequenti e più gravi. Più di una volta ha avuto coliche epatiche classiche: dolore al punto cistico, all'epigastrio, alla spalla destra, febbre preceduta da brivido. In un attacco doloroso ha avuto anche manifesta itterizia.

Orbene, quasi tutte queste riprese di colecistite calcolosa erano accompagnate da una o più scariche intestinali liquide, precedute da qualche doloruccio intestinale. L'inferma era obbligata ad andare in gran fretta alla latrina, poichè il bisogno di vuotare l'intestino era assolutamente imperioso. Vuotato l'intestino, l'ammalata ritornava nel suo letto o alla sua poltrona senza provare in seguito la più piccola molestia da parte del ventre.

Interrogata con cura, la paziente dichiara che il materiale fecale era costituito da «una specie di acqua sporca», senza alcun odore sgradevole, nel quale nuotavano delle scibale. Non muco, non sangue.

All'esame dell'inferma non ho riscontrato nulla di notevole, se si fa eccezione di un fegato un po' ingrandito, di una tinta subitterica e di un chiaro punto cistico dolente. Ho prescritto le solite cure dietetico-medicamentose. Con il notevolissimo miglioramento della colecistite, non sono più ricomparse le scariche intestinali liquide, che accompagnavano quasi ogni riaccensione della flogosi vescicale.

Questo esemplare, come avete sentito, non potrebbe essere più dimostrativo. L'inferma, ad ogni attacco di colecistite un po' grave, ha presentato una o più scariche pseudo-diarroiche, le quali cessavano poi come per incanto. A guarigione clinica la paziente non ha più avuto le sue crisi pseudo-diarroiche.

Ho detto che si è trattato di scariche pseudo diarroiche e non di diarrea vera e propria. Infatti il materiale intestinale era costituito da una «specie di acqua sporca», non fetido, senza muco, senza sangue, nel quale nuotavano delle feccie indurite. Ora questo reperto coprologico è assolutamente caratteristico della pseudodiarrea.

Ma c'è di più! C'è che le scariche liquide si succedevano a brevissimi intervalli e poi finivano di botto per dar posto all'abituale stitichezza. Anche questo modo di comportarsi delle scariche è tutto proprio della pseudodiarrea; chè la diarrea vera e propria non cessa subito, improvvisamente, come per incanto, ma un po' alla volta. In altre parole la pseudo-diarrea cessa per crisi; la diarrea per lisi.

Il secondo esemplare di reazione colica in soggetto con colecistite, forse anche più interessante del precedente, riguarda una donna di 32 anni, nubile, accolta all'Ospedale il 31 ottobre dell'anno passato.

Sembra che la madre dell'inferma abbia sofferto più di una volta di dolori al quadrante superiore di destra accompagnati da itterizia, per cui il medico curante fece diagnosi di calcolosi epatica.

La nostra paziente — che è una donna un po' deperita — non ha sofferto di malattie di qualche importanza, se si fa eccezione di una stitichezza abituale. Mestruazioni a 14 anni e in seguito regolari per comparsa e quantità. Ha avuto due parti regolari.

L'inferma racconta che da circa un anno va soggetta ogni tanto — dopo qualche ora dal pasto — a un senso molesto di ripienezza e distensione dello

stomaco. Più di una volta ha notato anche dolore abbastanza vivo nella regione gastrica e qualche brivido di freddo. In coincidenza del comparire di questa sindrome gastrica l'ammalata veniva presa, quasi costantemente, da tre o quattro scariche liquide, impellenti, abbondanti. Poi tutto ritornava nella norma.

Intanto la paziente aveva osservato che diminuiva di peso, si sentiva molto debole, aveva preso un colorito subitterico e che molto spesso, nelle ore pomeridiane, era colta da brividi di freddo, seguiti da febbre sul 37°.5-38°.

Assicura anche che più di una volta, sopratutto in questi ultimi tre mesi, era stata colta d'improvviso, senza alcuna causa apparente e senza alcuna molestia speciale a carico dei visceri dell'addome, da scariche liquide piuttosto abbondanti, costituite da « una specie di sierosità », senza muco, senza sangue e con numerose feccie indurite. L'inferma era obbligata a soddisfare in gran fretta il bisogno di vuotare lo intestino e dopo un'oretta di questa crisi intestinale, con quattro, cinque scariche, tutto ritornava, come per incanto, alla norma.

La notte dal 20 al 21 ottobre dell'anno passato, venne colta improvvisamente da un dolore molto forte in corrispondenza della regione del fegato, da conati di vomito e da brivido di freddo. Breve: da un attacco violento di colica epatica. Poco dopo, nello spazio di un'ora circa, l'inferma ebbe cinque-sei scariche liquide, senza dolore di ventre e senza borborigmi. Avendole chiesto l'aspetto e la natura di queste scariche, la paziente assicura che si trattava di « feccie acquose, di colorito giallo-sporco, commiste a materiale duro, senza cattivo odore ». Non muco, non sangue. Questa crisi epato-intestinale ebbe la durata di un'ora. E poi, improvvisamente, tutto ritornò nella massima quiete, con grandissima sorpresa dell'ammalata. La mattina dopo la febbre era a 38°.5; comparve un po' d'itterizia e per una settimana l'inferma ebbe febbre tutte le sere, preceduta da leggero brivido.

Dopo una settimana di questa febbre biliosettica senza alcuna manifestazione dolorosa, l'ammalata venne colta nuovamente da una crisi dolorosa alla base dell'emitorace destro, con irradiazione questa volta alla spalla; da un senso di costrizione retrosternale; da febbre alta preceduta da forte brivido e da vomito. Anche in questa nuova colica epatica, con riaccensione della sua angiocolecistite, l'inferma ebbe a presentare la stessa sindrome intestinale, con tutti i particolari delle crisi precedenti (numerose scariche pseudo-diarroiche).

Dopo tre giorni da quest'ultimo attacco di colica epatica, con colecistite e reazione colica, l'inferma venne accolta all'Ospedale.

Ecco quello che ho notato d'importante all'esame obbiettivo: Donna di struttura scheletrica regolare, alquanto denutrita, con pelle e mucose fortemente itteriche, con febbre a 37°.6. Nulla di notevole a carico dell'apparato respiratorio e a carico del cuore.

Addome lievemente meteorico; fegato debordante due dita dal bordo costale, con punto cistico dolentissimo; milza nei limiti normali.

Urine con abbondanti pigmenti biliari, tracce di albumina e qualche cilindro renale ialino-granuloso. Siero diagnosi negativa per il tifo e per i due paratifi. Wassermann negativa.

L'esame radiologico, eseguito dal collega dott. Montanari, ha dato il seguente risultato (15 novembre 1922): « La somministrazione del pasto opaco americano (solfato di bario gr. 100, latte e acqua ana c. c. 300) mette in evidenza la cavità gastrica normale per forma, sede e grandezza. I contorni sono regolari, non diverticoli, nè difetti di riempimento, nè segni di perigastrite. Bulbo del duodeno di aspetto regolare. Lo svuotamento gastrico si effettua con lentezza, tanto che dopo sei ore si osserva ancora un piccolo residuo gastrico ».

« L'indagine radiografica non ha messo in evidenza ombra alcuna riferibile a calcolosi biliare. Nelle ripetute osservazioni radioscopiche è risultata sempre dolente la pressione in corrispondenza della sede della cistifellea ».

« L'esame radiologico pertanto ha messo in evidenza una leggera stenosi spastica del piloro, che ritengo secondaria a colecistite ».

Durante la degenza ospitaliera l'inferma è andata grado grado migliorando; la febbre è scomparsa del tutto e così pure l'itterizia. Nessuna molestia a carico dello stomaco; funzione intestinale regolare. L'ammalata venne dimessa dall'Istituto il 18 novembre, cioè dopo 18 giorni appena di degenza, in via di guarigione clinica completa.

Ho riveduto di recente l'inferma, la quale sta bene e assicura di non avere avuto più alcun disturbo a carico del fegato e dell'intestino.

Questa osservazione ripete con precisione la sintomatologia del primo caso che ho riassunto. Anche in questa ospitalizzata ogni attacco di colecistite era seguito da più scariche pseudodiarroiche: da scariche intestinali liquide, con tutti i caratteri clinici e coprologici della falsa diarrea.

Ma questo esemplare è sopratutto interessante per un altro particolare e cioè per il fatto che l'inferma ha presentato più volte una sindrome pseudodiarroica senza alcuna causa apparente e senza la più lieve molestia attribuibile a una riaccensione della sua colecistite.

Ora queste scariche a tipo pseudo-diarroico, in soggetto con una sindrome recente di flogosi della vescichetta biliare, si possono interpretare come equivalenti intestinali di attacchi muti di colecistite? Può cioè la colecistite, in particolari e rare circostanze, esteriorizzarsi clinicamente con una semplice e pura sindrome intestinale ad aspetto di falsa diarrea?

Io non ho elementi per affermarlo; ma neppure vi sono elementi in contrario per escluderlo.

Intanto io ricordo che molte gastralgie, molte sofferenze di stomaco di forma e figura variabilissime (peso, bruciore, vomito, ecc.), possono rappresentare la sola manifestazione clinica della colica epatica o di una colecistite. E perciò in alcune evenienze, che non sono poi rarissime, la vescica biliare consegna tutta la sua sintomatologia allo stomaco, tanto da trarre in inganno anche il medico più esperto. Ora perchè questa specie di delega clinica, invece che allo stomaco non potrebbe essere data all'intestino?

Io credo quindi che di fronte a un soggetto con precedenti di colica epatica complicata a sicura colecistite, la comparsa di scariche pseudodiarroiche possa leggersi, dal lato clinico, come un equivalente di un attacco di colecistite muta.

E finalmente ecco una terza osservazione che appartiene ad un uomo di 61 anni, già fuochista delle F. S. Anamnesi famigliare muta. Buon mangiatore e buon bevitore. Ha avuto malaria più volte. Ha sempre sofferto di stitichezza.

Una settimana prima del suo ingresso all'Ospedale venne colto improvvisamente — dopo circa due ore dal pasto del mezzodì — da peso e dolore allo stomaco, da un senso di molestia dolorosa alla regione del quadrante superiore destro e da leggero brivido di freddo. A queste sofferenze seguì poco dopo bisogno impellente di andare di corpo, per cui, nello spazio di un'ora, dichiara di avere avuto parecchie scariche di materiale liquido abbondante. Non dolori di ventre, non vomito. L' infermo non sa dare alcun particolare intorno all' aspetto, odore, colore delle feccie; solo dichiara che non contenevano sangue e che insieme alle feccie liquide ha emesso, nelle prime scariche, anche delle materie dure.

Dopo questa crisi epato-intestinale il paziente stette perfettamente bene per due giorni. Ma poi ricomparve la medesima sindrome: dolore allo sto-

maco, scariche liquide con bisogno imperioso di andare alla latrina, dolenzia alla regione del fegato. E questa volta, oltre a un discreto brivido di freddo, comparve anche una tinta subitterica. L'infermo venne inviato all'Ospedale il 10 novembre dell'anno passato, con la diagnosi di « stenosi enterica ».

Ecco, in breve, l'esame obbiettivo e il diario del decorso clinico. Mi limito a riassumere i fatti di maggior rilievo.

Individuo di statura un po' più alta della norma, in buone condizioni generali di nutrizione, con stato lievemente itterico e con febbre — all'atto della sua ammissione — a 37°.4. Nulla d'importante a carico dell'apparato cardio-vascolare; polso valido, regolare, della frequenza di 90 al 1'. Apparato respiratorio in buono stato; solo alla base destra si notano i segni di un lieve versamento. Con la puntura esplorativa si estrae un po' di liquido di colorito giallo-citrino, con i caratteri dell'essudato siero-fibrinoso e con abbondante polinucleosi.

Ventre non meteorico, ben trattabile. Il fegato deborda due buone dita dall'arcata costale; è leggermente dolente *in toto*. Un dolore molto vivo, bene localizzato, costante, si rileva nel punto cistico. La milza deborda quattro dita dal margine delle costole.

Le urine sono scarse; contengono della urobilina in copia, tracce evidenti di albumina; urea gr. 26.90 ‰; qualche cilindro renale ialino e ialino-granuloso e pochi globuli bianchi. Es. del sangue: globuli rossi 2,500,000, globuli bianchi 14,000. Formula leucocitaria: linfociti 26; forme di passaggio 0; neutrofili 72; eosinofili 1; basofiili e mielociti 0. Negativa la ricerca del *plasmodium*. Wassermann negativa. Urea del sangue 0.50 ‰.

Negativa la ricerca del sangue nelle feccie. Negativo, agli effetti della calcolosi epatica, l'esame radiologico.

Dopo quattro giorni di degenza l'infermo venne colto da forte brivido di freddo, con febbre a 39°.7 e da dolore alla base del torace destro, anteriormente. Poco dopo il brivido e quando la febbre si era stabilizzata, il paziente cominciò ad avvertire, oltre la dolenzia diffusa alla regione del fegato, un vivo dolore all'epigastrio, senso di costrizione retrosternale e subito dopo un forte bisogno di andare di corpo. Non vomito, non dolori di ventre, non borborigmi. L'infermo ebbe una scarica liquida abbondante, commista a feccie indurite. E poichè lo stimolo di andare di corpo perdurava anche dopo questa scarica, il malato rimase alla latrina per una buona mezz'ora, ininterrottamente. In questo tempo ebbe parecchie scariche liquide, piuttosto abbondanti, con qualche materia dura. Poi, quasi d'improvviso, lo stimolo a evacuare scomparve del tutto e l'infermo ritornò nel suo letto senza provare più alcuna molestia intestinale e solo con una grande sete.

Dopo questo accesso febbrile e questa crisi epato-intestinale, il paziente ritornò in discrete condizioni e la febbre scomparve del tutto.

Il 29 novembre il paziente ebbe un nuovo e più gagliardo accesso di febbre (40°.3) preceduto da brivido intenso. Con la febbre e il dolore all'epigastrio l'infermo presentò la medesima identica sindrome intestinale. E cioè, anche questa volta, l'ammalato dovette correre in gran fretta alla latrina, dove rimase, senza uscirne mai, per una mezz'ora circa, poichè le scariche liquide si succedevano a brevi intervalli, cosicchè il poveretto « non si fidava di tornare nel suo letto ». Poi, come nel primo attacco, tutto rientrò nella norma. Scomparve dopo 24 ore la febbre e l'intestino si richiuse come prima della crisi.

Intanto l'infermo andava sempre più aggravandosi: l'itterizia si era fatta abbondante; la nutrizione generale andava ogni giorno scadendo; tutta la regione epatica, e in ispecie il punto cistico, erano dolenti; comparve una febbricola a piccole oscillazione, ecc. Gli venne più volte, e con insistenza, consigliato l'atto operativo, ma inutilmente.

Due settimane dopo questa ultima riaccensione della sua colecistite con reazione colica, l'infermo ebbe nuovamente febbre alta (39°.7) preceduta da brivido; dolore all'epigastrio; costrizione retrosternale. E anche questa volta — poco dopo l'accesso febbrile — numerose scariche liquide, così da obbligare l'infermo a rimanere in permanenza alla latrina. Le feccie erano liquide,

senza sangue, accompagnate in principio da un po' di materiale duro. Il paziente si esprime dichiarando che sembrava urinasse per il retto. Come nella crisi precedente, le scariche cessarono d'improvviso e l'ammalato potè ritornare nel suo letto senza sofferenze addominali.

L'infermo venne a morte il 12 gennaio 1923; dopo circa due settimane da questo ultimo attacco. All'autopsia — che venne limitata al solo addome per volontà dei parenti — si riscontrò d'importante questo: poco liquido libero nel peritoneo; aderenze recenti tutto attorno alla vescica biliare, piloro e duodeno; vescica biliare distesa, con contenuto purulento verdastro e numerosi piccoli calcoli; fegato ingrandito, itterico, flaccido con capsula ispessita; discreta raccolta purulenta sopra epatica posteriormente (accesso subfrenico); milza ingrandita, dura, con iperplasia del connettivo; reni con i segni della nefrite parenchimatosa. Nulla di notevole all'esame macroscopico dell'apparato digerente.

Anche in questo ultimo esemplare adunque le crisi pseudodiarroiche si sovrapponevano esattamente a ogni riaccensione della colecistite. Anche in questa osservazione le scariche intestinali hanno presentato le caratteristiche della pseudodiarrea.

Infatti, le scariche liquide venivano improvvisamente; sembrava all'ammalato quasi di urinare per il retto; le scariche intestinali si succedevano l'una all'altra a breve intervallo, tanto che l'infermo «non si fidava di abbandonare la latrina». Dopo una mezz'ora circa di questa sindrome colica, tutto ritornava nella norma; l'infermo ritornava stanco nel suo letto e non aveva più nessuna scarica intestinale, nè dolori o rumori di ventre. Breve: anche in questo caso le scariche intestinali cessavano per crisi.

***

Questi i casi che ho osservato. Ed ora poche parole di commento in ordine al meccanismo patogenetico.

Per quali ragioni la colecistite si può esprimere in alcuni casi anche attraverso una reazione colica?

Ordiniamo i fenomeni più importanti. In tutte le osservazioni — io tengo presenti in questo commento anche gli altri esemplari osservati — si avevano dal lato clinico questi due dati di fatto: una colecistite con pericolecistite in atto e coprostasi abituale.

Si aveva cioè un processo infiammatorio ragguardevole della vescichetta biliare e del peritoneo pericistico, a riaccensioni più o meno frequenti. Non è illogico in queste evenienze supporre che anche l'armatura nervosa della vescica fosse compromessa: si avesse cioè una nevrite del plesso perivescicale e di qualche filamento nervoso in rapporto con detto plesso.

Inoltre tutti i miei soggetti erano sofferenti di stitichezza; cioè avevano o potevano avere, per dato e fatto della costipazione, uno stato di lieve fiogosi o di irritazione del colon. E si sa dalla fisiologia (Luciani) che la mucosa intestinale diviene sensibilissima — cioè atta alle reazioni a piccolo o a lungo circuito — quando è infiammata o anche solo in istato di semplice irritazione.

Ora è facile intendere come in queste particolarissime condizioni possa scaricarsi un riflesso con punto di partenza dallo armamento nervoso della vescica biliare e punto di arrivo al colon: riflesso naturalmente a tipo vasomotorio, con secondaria trasudazione sierosa, donde le scariche pseudo-diarroiche.

In verità per spiegare la notevole quantità di liquido intestinale — e perciò il numero abbondante delle scariche pseudo-diarroiche — bisogna supporre che con il meccanismo del riflesso di cui ho parlato si determinino in primo tempo fatti vaso-motori a tipo paralittico e poi una rilevante trasudazione sierosa.

Si avrebbe cioè una specie di edema intestinale angionevrotica di origine simpatica. La Clinica è ricca di sindrome angionevrotiche!

Finalmente ci si potrebbe fare un'ultima domanda: per quali cagioni la sindrome pseudo-diarroica è così nettamente funzione di una trasudazione del colon trasverso e sopratutto del colon discendente? Qui, per buona fortuna, ci soccorre l'anatomia. L'anatomia cioè insegna che le fibre vasodilatatrici del simpatico decorrono lungo i vasi arteriosi della mesenterica inferiore e si distribuiscono solamente a parte del colon trasverso e del colon discendente (Furno).

* * *

Io non so se sarò riuscito a dare una immagine clinica abbastanza perfetta di questa interessante e curiosa sindrome intestinale nella colecistite; e sopratutto non so se il Lettore sarà rimasto persuaso della interpretazione del meccanismo fisiopatologico del fatto morboso.

So però che l'addome non ha i suoi visceri isolati e indipendenti gli uni dagli altri, con tutto attorno il vuoto; ma che una rete nervosa inestricabile, abbondante, di una squisita sensibilità e di una grande eccitabilità li unisce e li salda in un tutto armonico e indivisibile, donde la possibilità — a seconda dell'orientamento dei riflessi — di innumerevoli reazioni a distanza di aspetto variabilissimi.

Ed è funzione della Clinica di sorprendere e individualizzare questi diversi aspetti e queste manifestazioni insolite dei quadri morbosi.

Diritti di proprietà riservata. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel* POLICLINICO *o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

Roma, 1923 — Tip. Cartiere Centrali. L. Pozzi, ed. *resp.*

Auno XXX Roma, 1° Agosto 1923 Vol. XXX-M (fasc. 8)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
DIRETTA DAL
Prof. VITTORIO ASCOLI
Direttore della R. Clinica Medica di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o *le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

R. ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELL'UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. VITTORIO ASCOLI

Ricerche sperimentali di fisiopatologia renale

del prof. MARIO GHIRON, assistente.

Il medico nello studio di un ammalato di nefrite, sovente non riesce a valutare esattamente le alterazioni funzionali, perchè sono incerte o mancanti le necessarie cognizioni sulla funzione normale del rene.

Nel campo delle gastropatie o delle cardiopatie, ad esempio, le nozioni di fisiologia sono il fondamento su cui il medico basa la valutazione dei fenomeni morbosi e sovente può costruire una successione di fatti in modo da passare gradualmente ed in continuazione dal campofisiologico al patologico.

Se così si potesse procedere per le nefropatie molti problemi sarebbero resoluti, molti fenomeni ci apparrebbero nella loro vera luce, che ora sono oscuri.

Perciò sarebbe desiderabile che l'indagine della normale funzione del rene in toto, e delle sue parti fosse il compito precipuo dello studio delle nefropatie.

Dai rapporti fra composizioni dell'orina e del sangue sono scaturite leggi di una notevole importanza che hanno trovato nella clinica utile applicazione.

Esse hanno messo in rilievo due tipi di sostanze da eliminarsi: le escrementizie tipo urea, e quelle che debbono essere in parte ritenute:

1) il rene sano ha il potere di eliminare le sostanze escrementizie (tipo urea) con una determinata *concentrazione massima* e di eliminarle fino ad esaurimento di esse nel sangue. Questo potere diminuisce in rapporto con qualsiasi azione tossica che agisca simultaneamente in modo diffuso sui due reni;

2) per altre sostanze (acqua, sali, glucosio, ecc.) esiste una *soglia di escrezione* (Magnus), che è data dal tasso della sostanza che deve essere contenuta nel sangue, al di sopra del quale comincia la secrezione.

Sull'eliminazione delle sostanze azotate l'esperimento ha dimostrato che:

1) conigli sottoposti ad alimentazione priva di sostanze azotate, eliminano l'*urea* dal sangue e dai tessuti sino ad *esaurimento;*

2) l'urea viene eliminata in *concentrazione* tanto *maggiore*, quanto più elevato è il tasso dell'*urea nel sangue;*

3) il rene tende a secernere l'urea (e residui azotati) ad una *concentrazione massima* che è costante per ogni specie di animale, e che il rene tende sempre a raggiungere, se circostanze momentanee ve l'hanno fatto allontanare;

4) se cause tossiche vengono a colpire tutta la superficie secernente renale (glomeruli e tubuli, in modo acuto o cronico), *il potere di concentrazione gradualmente si abbassa* (elimina molta acqua perchè non può concentrare);

5) se ad un rene alterato si somministrano degli albuminoidi, la produzione maggiore di urea provoca un graduale aumento di essa nel sangue, sino ad una determinata concentrazione, dopo la quale avviene una forte scarica di prodotti azotati che ristabilisce l'equilibrio.

La quantità di acqua, di sali e di glucosio, ecc., eliminata è subordinata alla percentuale di acqua e di sali, ecc., contenuta nel sangue, al di sopra della quale incomincia la secrezione.

La soglia di eliminazione varia in condizioni fisiologiche in rapporto coi diversi stimoli che possono giungere al rene; però anche in condizioni normali la secrezione è pure in relazione col ricambio generale rispetto all'acqua, ai sali, al glucosio, ecc.

Della parte che spetta al rene nel mantenere la composizione del sangue entro limiti fisiologici — e in modo speciale come venga espletata dai glomeruli e dai tubuli — la funzione eliminatrice è ancor oggi incompletamente ed inesattamente nota; sicchè non è possibile al medico applicare quei concetti che vengono ammessi sulla fisiologia del rene.

Per es.: si ritiene che l'acqua venga eliminata dai glomeruli e le sostanze solide dai tubuli; la patologia ci fa notare però che se prevalgono le lesioni tubulari si ha una eliminazione quasi normale delle sostanze solide e deficiente eliminazione di acqua, mentre se prevalgono lesioni dei glomeruli e dei vasi si osserva buona o esagerata eliminazione delle sostanze liquide.

Sarebbe quindi desiderabile di conoscere le funzioni dei glomeruli e dei tubuli. E seguendo le orme dei maggiori fisiologi i quali hanno cercato di precisare le modalità con cui sostanze estranee iniettate (colori di anilina) per

le loro proprietà facilmente visibili, vengono filtrate attraverso ai glomeruli o vengono secrete dai tubuli contorti.

Ma un problema in apparenza così semplice non poteva trovare una soluzione definitiva con i mezzi di tecnica istologica che finora si possiedono come in seguito cercherò di dimostrare.

Un secondo punto mi premeva di ricercare, assai più arduo: i fisiologi si sono sforzati spesso di dare una spiegazione sulla formazione dell'orina che fosse da riferirsi a leggi fisiche per quanto era possibile.

Ora questo tentativo quanto più si credeva di porlo sulla base di dati di fatto tanto più poneva in evidenza una funzione squisitamente vitale nella cellula del rene.

Poichè se colle esperienze di fisico-chimica si cercava di fissare con cifre il lavoro osmotico del rene per ricavare l'orina dal sangue veniva in pari tempo posta in luce l'enorme quantità di O. che il rene consuma e contrariamente alle aspettative dei fisico-chimici si osservava che il consumo di ossigeno cresceva nella diuresi da diuretici e raggiungeva il massimo quando il lavoro osmotico era ridotto a zero (concentrazione orina = concentrazione sangue).

Un terzo fattore mi sono sforzato di studiare intimamente connesso coi due precedenti — il fattore vasale e non solo in rapporto colla dilatazione vasale in toto — ma colla variazione di calibro dei capillari e colla variazione di velocità circolatoria in essi.

Per assolvere questi vari quesiti mi sono proposto di studiare un mezzo di tecnica che permettesse di osservare i tessuti opachi a quella stessa guisa che il Conheim studiò: la circolazione e l'infiammazione nel mesentere di rana favorito dalla trasparenza del tessuto.

L'Ehrlich nota nell'enciclopedia di tecnica microscopica, che dopo la pubblicazione del Kühne sui granuli di zimogeno del pancreas, le ricerche sugli organi viventi di animali a sangue caldo, sono rimaste del tutto trascurate.

Eppure oggi coi nuovi mezzi di cui si dispone, sarebbero feconde di buoni risultati, perchè coll'usare di pezzi fissati e inclusi non sempre vien tolto il dubbio che il parenchima sia stato in qualche parte modificato da reagenti, e si rende più difficile l'opera di seguire le variazioni della circolazione sanguigna e dell'attività nelle cellule funzionanti.

Questo studio diverrebbe forse più agevole, e sarebbe possibile controllare i dati raccolti con altri metodi se si potesse riprendere l'esperimento del Kühne ed estenderlo agli organi addominali.

Ma è necessario cercare un'altra via da quelle che egli ha seguito per osservare l'interno dei tessuti.

Il pancreas per la sua sottigliezza e scarsa irrigazione, in alcune posizioni può venire osservato per trasparenza; mentre il fegato, i reni, la milza, ecc., sono opachi e non è possibile altre illuminazioni se non quella fatta di lato e dal di sopra.

Esiste a questo proposito una breve nota del Heuter, che accenna di aver usato i raggi cadenti dall'alto, per studiare la circolazione del labbro. Ma per quanto egli dimostri di aver concepito non poche speranze sulla possibilità di una pratica attuazione di questa idea, ben presto la lasciò cadere. Evidentemente la luce del giorno, o quella di una lampada a gaz, non possiedono una

intensità sufficiente per penetrare in corpi poco trasparenti e d'altra parte egli potè usare un piccolo ingrandimento (52 diametri) troppo inferiore alle necessità di uno studio sulla fisiologia microscopica degli organi.

Per questo sarà conveniente innanzi tutto disporre di una forte sorgente luminosa, poi dare ai raggi quella tale inclinazione che procuri il maggior rendimento, e infine concentrarli nel modo e alla distanza che le condizioni di esperimento dimostrino più utile.

Con questi principii mi sono costruito un apparecchio che consta:

a) di una lampada elettrica di grande intensità luminosa può usarsi una lampada ad arco oppure una lampada Nerst a tre filamenti che dà una luce bianca e senza oscillazioni). Sarà necessario porre la lampada dentro una cassetta a doppia parete, che protegga l'osservatore dal calore e dalla luce. Nella parte anteriore avrà un'apertura circolare del diametro di 10-15 cm.;

b) di una vasca di vetro a circolazione d'acqua posta nell'apertura della cassetta per assorbire i raggi calorifici;

c) di un sistema di lenti convergenti a fuoco corto (10-20 cm.) poste sul cammino dei raggi;

d) di un microscopio, opportunamente modificato nello stativo.

La cassetta contenente la lampada e le lenti poste su un piano mobile attorno ad un pernio sono inclinate per modo che il fuoco dei raggi arrivi sul tavolino del microscopio con un angolo di circa 20 gradi.

La distanza delle lenti dal microscopio è regolata in modo, che l'immagine dei filamenti della lampada venga proiettata sull'organo da osservarsi, e precisamente nella porzione di questo che è messo a fuoco al microscopio.

Si può così spiegare il principio su cui si fonda l'uso dell'apparecchio.

Se alcuni oggetti sono immersi in un mezzo trasparente o quasi e vengono illuminati per mezzo di un fascio di raggi che penetri dentro al mezzo suddetto, un osservatore posto al di fuori li distinguerà coi loro contorni e coi loro colori caratteristici.

Nell'osservazione consueta al microscopio, la illuminazione si fa dalla parte inferiore del preparato, e i raggi che penetrano in esso ne illuminano per trasparenza le particolarità.

E per altro evidente che anche illuminando lateralmente, per effetto di molteplici riflessioni e rifrazioni che devono certamente avvenire a causa delle numerose discontinuità del tessuto stesso, le particolarità di tessuti trasparenti negli strati superficiali, riusciranno osservabili in parte per trasparenza e se ne ottengono le colorazioni, e in parte per riflessione ottenendo gli effetti di contorno.

Tutto sta dunque nel poter disporre d'un fascio di raggi luminosi, di sufficiente intensità. Questo, penetrando come si è detto attraverso i primi strati del tessuto, metterà in rilievo le diversità di struttura di colorazione, in maniera molto analoga a quanto succede nell'ordinaria osservazione dei preparati microscopici.

Naturalmente si dovrà limitare lo studio agli strati più superficiali dei tessuti.

Trattandosi di organi aventi una superficie liscia, e che possa dar luogo a riflessione superficiale, bisognerà evitare che il cono di luce riflessa dalla su

perficie esterna dell'organo stesso, entri nel microscopio, giacchè in questo caso l'occhio rimane abbagliato e non si nota più che una macchia luminosa, che maschera le particolarità che risulterebbero dall'osservazione degli strati più profondi.

Questa osservazione è di grande importanza, perchè è soltanto regolando opportunamente la inclinazione dei raggi che colpiscono l'organo, che si può ottenere che l'immagine che si va a formare nel microscopio, sia data quasi esclusivamente da raggi, che penetrati negli strati più profondi, escono dall'organo dopo aver attraversato (illuminando quindi per trasparenza) gli strati più superficiali, rendendo così l'osservazione perfettamente paragonabile a quella fatta di consueto con l'illuminazione. L'esperienza ha confermato pienamente questa previsione; e ho potuto con questo metodo studiare nell'organo vivente molte particolarità della sua funzione.

Ho adoperato come animale da studio a preferenza il *mus musculus*, o il ratto bianco, perchè la piccola mole agevola le condizioni di esperimento e gli organi stessi sono più trasparenti che negli animali di dimensioni maggiori.

Per mantenere il tessuto in osservazione in condizioni che più si avvicinano alle fisiologiche, uso della tecnica seguente:

Dopo che ho fissato l'animale ad un'assicella e lo ho narcotizzato con cloralosi o con oppio, pratico un'incisione sul fianco sinistro quale si usa per scoprire la loggia renale. Il rene sinistro più atto del destro per queste esperienze essendo il fegato di impaccio. Viene tenuto fisso nella sua loggia e al riparo dai movimenti respiratori per mezzo di due lamine concave terminanti ciascuna in due punte aguzze.

Queste fisse nell'assicella fanno sì che i due poli renali vengano abbracciati dalle due lamine concave. In questo modo il rene rimane nella posizione normale, non si sposta negli atti respiratori, non si stira il peduncolo.

Introduco l'assicella col ratto in una vasca di vetro contenente soluzione fisiologica a 37° inclinato in modo che mentre il rene e l'apertura addominale sono sotto il livello acqueo (il che è necessario per impedire essiccamento e raffreddamento) il tronco ed il capo emergono dall'acqua. La bacinella viene posta sotto l'obbiettivo di un microscopio il cui stativo è modificato in modo da accogliere questo enorme preparato. Faccio uso di un obbiettivo ad immersione ad acqua Zeiss e dispongo la bacinella in modo che abbassando il tubo del microscopio, l'obbiettivo venga a trovarsi al di sopra del rene sinistro preparato come ho descritto. Colla vite micrometrica metto a fuoco l'obbiettivo rispetto a una porzione di superficie renale che è meno convessa, e che coll'apparecchio di illuminazione ho tangenzialmente illuminato, dando ai raggi e quindi a tutto il sistema l'inclinazione di 25 gradi. Per questa inclinazione la capsula non impedisce affatto la visione e si comporta come del tutto trasparente ai raggi.

Si vede disegnarsi un elegante reticolo rosso, a maglie rettangolari o poligonali, costituito dai capillari paralleli ai tubi contorti che percorrono alla superficie un tratto più o meno lungo, quasi sempre rettilineo. Un'opportuna inclinazione di luce, rende visibili i corpuscoli rossi circolanti come tanti punti luminosi, se i raggi riflessi coincidono coll'asse ottico del microscopio; come globuli rossi se l'inclinazione del raggio incidente è diverso e vengono perce-

piti per la luce da essi diffusa. Seguendo la direzione della corrente, si vede che gli eritrociti, percorso uno dei tratti della rete vasale, scompaiono generalmente in quel capillare che si porta negli strati più profondi. È raro che percorrano due tratti superficiali.

Questo fatto dimostra in primo luogo la chiarezza della visione microscopica e si presta subito per una breve considerazione: gli anatomici hanno descritto mercè fini iniezioni di varie sostanze un reticolo capillare corticale. Ora qui si vede l'importanza di considerare tutti i processi anche dal punto di vista fisiologico, poichè se anatomicamente esiste il reticolo, funzionalmente i tratti capillari si comportano come se non esistesse e i tratti superficiali fossero fra loro indipendenti, poichè il sangue circolante sceglie quella via ove la resistenza è minore, ed è maggiore la forza aspirante delle vene, ossia continuare in quel capillare che è parallelo al proprio tubulo e che fa un angolo più ottuso e alle vene conduce più rapidamente. Così, mentre dal punto di vista anatomico vi sarebbe un reticolo ben distinto, risulterebbe un'indipendenza nei capillari dal punto di vista funzionale.

Questa osservazione sulla circolazione capillare renale mi ha dimostrato la praticità del metodo e mi ha fatto pensare che fosse utilizzabile per ulteriori ricerche sul rene, secondo il piano che mi ero proposto.

È noto come l'Heidenhain, non avendo potuto trovare visibili e sicure tracce del passaggio dei componenti normali dell'urina attraverso il rene, iniziò una serie di esperimenti, continuati da moltissimi autori, per studiare l'eliminazione di sostanze coloranti.

Egli iniettava nei conigli il solfo indacato sodico, e ucciso l'animale fissava il pigmento con iniezioni di alcool.

All'esame microscopico osservava, che mentre i glomeruli e gli spazi capillari erano incolori, i canalicoli e le cellule che li rivestono presentavano numerosi granuli di pigmento specie all'orlo interno.

Ma queste preparazioni istologiche, rappresentanti solo una fase del fenomeno, si prestavano a interpretazioni disparate: le cellule striate, poste fra i capillari sanguigni e canalicoli oriniferi, potevano tanto bene assorbire dai tubuli il pigmento eliminato dai glomeruli e riversarlo nei capillari, quanto assumerlo dal torrente circolatorio e trasportarlo nei canalicoli oriniferi.

Infatti, mentre l'Heidenhain concluse che il solfo indacato sodico fosse secreto dall'epitelio dei tubuli contorti e dai tratti ascendenti delle anse di Henle, il Sobieranski contrappose l'ipotesi che il colore iniettato filtrasse pei glomeruli senza lasciare traccia di sè, o per la rapidità e la diluizione con cui passava, o per essere ridotto a prodotto incoloro, e che poi venisse riassorbito coll'acqua e rimesso in circolo dalle cellule striate.

Le ben note esperienze del Nussbaum prima, e quelle del Gurwitsch più recentemente sulla secrezione di sostanze colorate nel rene di rana (giovandosi della vascolarizzazione separata dei glomeruli e dei tubuli) sembrava aver deciso la controversia, poichè pareva possibile legando l'arteria o la vena renale di poter studiare separatamente le funzioni dei tubuli e dei glomeruli; ma purtroppo queste esperienze hanno perduto molto del loro valore, poichè fu visto, specialmente per opera dell'Adami, essere quasi impossibile separare le

due circolazioni, date le numerose anastomosi esistenti; o assai difficile legare tutti i rami dell'arteria renale (Beddar).

Appaiono quindi incerte le conclusioni a cui quegli esperimenti conducono; riguardo al rene degli anfibi: ma riguardo ai reni dei mammiferi (embriologicamente e morfologicamente non identici) le cose sono ancora più oscure.

Feci un primo tentativo iniettando sotto cute una quantità considerevole, rispetto al peso del corpo, di soluzioni colorate. Osservavo allora che le cellule striate dei tubuli, si presentavano cariche di gocciole di colore, bene individualizzabili e di dimensioni diverse, fino a raggiungere quelle di eritrocita, che occupavano a preferenza la zona centrale e il bordo esterno delle cellule; e osservate a lungo non pareva si spostassero, e raramente mutavano disposizione.

Sovente, dopo la morte, la sostanza si accumulava verso il margine interno. Il quadro allora diveniva del tutto paragonabile a quello che si ottiene cogli abituali mezzi di indagine istologica.

Ma le dimensioni, la disposizione irregolare delle grosse molecole immobili, per lungo tempo, quasi come le cellule rimanessero inattive sotto l'eccessivo lavoro, mi parve rappresentassero uno stato anormale dell'organo; uno stato di intossicazione che si rileva sopratutto dalle condizioni generali, e che sovente in un tempo più o meno lungo, conducevano a morte gli animali, anche se non narcotizzati.

Mi parve quindi più consentaneo all'attività fisiologica del rene, iniezioni di minime quantità di sostanza, in modo da riuscire assolutamente innocue, e da trovarsi nel sangue in una concentrazione paragonabile a quella dei componenti normali dell'urina.

Così forse, e con più diritto, si poteva confrontare il modo di eliminazione delle sostanze estranee colle sostanze abituali.

Per pormi in grado di vedere l'eliminazione di quantità così piccole, eseguivo contemporaneamente l'osservazione microscopica, e l'iniezione nella giugulare.

Questa veniva eseguita con estrema lentezza, quasi lasciando che le poche gocce da introdursi, venissero aspirate dalla vena; poichè un'iniezione rapida, elevando bruscamente la pressione, avrebbe posto il rene in condizioni anormali, e la sostanza si sarebbe diffusa con tale rapidità, da non essere seguìta nel suo procedere.

Come dissi, al microscopio, la superficie renale si presenta divisa in tante aree irregolarmente poligonali, circoscritte da una rete rossa di capillari, di un diametro di poco superiore a quello di un corpuscolo rosso eguale in tutto il percorso e infossata tra i tubuli contorti, che affiorano la superficie colle loro circonvoluzioni.

Le cellule dei tubuli presentano una struttura non omogenea, finemente reticolate, ed una lieve tinta giallognola, più marcata all'orlo interno, ove si scorge una fine striatura.

In corrispondenza di quest'orlo striato, dopo cinque, dieci secondi dall'iniezione, si osserva il primo apparire della sostanza colorante; in così tenue quantità però, che il colore si confonde con quello dell'orlo a spazzola, e il

protoplasma sembra farsi più denso. Ma ben presto il colore iniettato si rende manifesto, e rapidamente, nello spazio di pochi secondi, si sposta, invade tutto l'epitelio, conferendo al tubulo la tonalità del colore iniettato.

Avvenuta questa diffusione eccentrica del colore (dal canalicolo verso i vasi), esso si accumula nel terzo esterno della cellula (orlo vasale), dove permane a lungo, mentre la parte media e interna, conserva una quantità minima della sostanza.

In seguito, dopo dodici minuti circa, anche la striscia esterna gradatamente svanisce, e il rene va riacquistando il primitivo colore.

È da notarsi, che per la piccolissima quantità di sostanze da riassorbire, essa si presenta come una stria composta di tanti punti finissimi, di cui non si distinguono bene i contorni, e della quale si apprezzano solo i movimenti d'insieme.

Questa descrizione viene fatta osservando il procedimento seguìto dal bruno Bismarck, dalla nigrosina, dal bleu d'anilina; invece quei corpi che facilmente si trasformano in leucoderivati, come il bleu di metilene e l'indaco carminio, divengono invisibili oltre i due terzi interni della cellula, e non è possibile seguire l'ultima fase del processo.

Il rosso Congo compare all'orlo a spazzola con una lieve tinta brunastra, si diffonde e al terzo esterno forma una striscia nerastra assai accentuata, che dimostra la reazione essere acida in tutto il tubulo, ma più marcatamente nel terzo esterno.

Dunque si può dire che la sostanza iniettata appaia dapprima all'orlo a spazzola degli epiteli tubulari, perchè eliminata dai glomeruli; si diffonda nel protoplasma, si accumuli nella parte più esterna di esso dove permane alquanto e infine lentamente scompaia nei capillari.

La descrizione di questi fatti, il loro succedersi nelle varie fasi del processo, mi sembra che possa prospettare un quadro sulla secrezione renale ottenuta con metodo indiretto perchè si segue l'eliminazione di sostanze estranee, ma vivo e in condizioni non molto lontane dalle fisiologiche.

Esso si può prestare ad alcune osservazioni.

Se si pensa che quantità minime del pigmento si sciolgono e si diffondono in tutto l'albero circolatorio, e che per la diluizione non lasciano di sè traccia visibile in altri organi, appare evidente che il glomerulo abbia una speciale facoltà elettiva per queste sostanze, che assume e secerne con tale rapidità da portarle nel canalicolo non appena è trascorso il tempo necessario per giungere dalla giugulare ai vasi glomerulari, e in quantità sufficiente da renderla visibile in tutti gli epiteli tubulari.

D'altra parte si può ritenere che questi, come moderatori dell'attività glomerulare, compiano una cernita delle sostanze eliminate e ne restituiscano una parte al torrente circolatorio, contribuendo a mantenere costante non solo l'equilibrio osmotico, che in breve verrebbe turbato dalla tumultuosa azione dei glomeruli, ma anche l'equilibrio chimico, necessario alla vita.

È noto che non è sufficiente che i liquidi dell'organismo abbiano una data jonizzazione, una determinata concentrazione molecolare, ma gli elementi viventi sono sensibili oltre che alla concentrazione, alla qualità delle sostanze

disciolte, siano cristalloidi, che colloidi, le quali si può dire non abbiano azione sull'equilibrio osmotico.

La funzione dei tubuli, cui spetta di mantenere costante questa percentuale di sostanze, dovrà rendere graduale la scomparsa dal sangue dei componenti dell'orina, correggendo col riassorbimento la troppo rapida secrezione glomerulare, e facendo risentire la sua azione regolatrice su qualunque sostanza, non solamente sull'acqua e sui sali, come farebbe una membrana semipermeabile.

Ma ci si potrebbe chiedere perchè il rene rende graduale la scomparsa delle sostanze coloranti, che non hanno alcuna influenza sul mantenimento dell'equilibrio chimico, essendo corpi estranei. Se però si pensa che l'attività degli organi è regolata secondo leggi generali fisse, si comprende come l'elemento renale trovandosi di fronte ad un corpo nuovo da eliminarsi, si comporti come si trattasse di un elemento normale, dato che esso sia innocuo, e si trovi nel sangue nella stessa percentuale dei componenti dell'orina. Quindi la funzione renale si compie come di norma e l'elemento estraneo viene trattato come un elemento abituale.

Ho parlato di attività riassorbente nel rene di mammiferi, perchè non ho esteso le mie ricerche ad altre classi di vertebrati; ma sarebbe forse non privo di interesse, il confrontare come si modifichi questa proprietà nella scala zoologica, e prendere in considerazione e svolgere l'ipotesi del Sobieranski, che la facoltà riassorbente sia assai spiccata nei mammiferi, meno negli anfibi, quasi nulla nei pesci, in rapporto alla diversità nel mezzo ambiente che rende sempre più agevole all'organismo, così egli si esprime, il mantenere costante l'equilibrio osmotico.

Egli fondava questa concezione sulle differenze morfologiche delle cellule striate; ora si potrebbe studiare la questione da un punto di vista essenzialmente fisiologico, e indagare come si comportino le cellule striate nei vari ordini di vertebrati, rispetto al riassorbimento di sostanze solide disciolte, e come varii questa funzione nelle diverse condizioni di esperimento, in rapporto colle condizioni di vita e colla necessità di mantenere costante l'equilibrio chimico nei liquidi dell'organismo.

Riprendendo l'interpretazione dei fatti osservati dopo avvenuto il riassorbimento e la diffusione, ci si può chiedere che cosa avvenga delle sostanze durante la loro permanenza all'orlo esterno delle cellule tubulari, e se qualche altro lavoro compia la cellula tubulare oltre quello accennato.

Vari autori, fra cui il Dreser, il Rohre, il Jensen, Brodie e Barcroft, hanno tentato di conoscere quanto lavoro è capace di produrre il rene, e quanto è necessario per la eliminazione dell'orina. Hanno esaminato la sua irrorazione sanguigna, e gli scambi gassosi di cui è sede.

Il Jensen ha fatto notare che 100 grammi di rene sono attraversati in un minuto da 100 cm. di sangue, mentre ad esempio, ugual peso di muscolo, è attraversato da 12 cm. cubi di sangue, Brodie e Barcroft, appunto in rapporto alla sanguificazione renale hanno calcolato la quantità di ossigeno bruciato dal rene, e la quantità di acido carbonico emesso in condizioni abituali.

Hanno confrontato l'energia che può produrre questo ossigeno consumato coll'energia necessaria per secernere dal sangue un liquido della concentra-

zione dell'orina, e sono venuti alla conclusione che l'energia totale sviluppata dal rene, è assai superiore a quella che occorre per secernere l'orina (energia di concentrazione).

Questa eccedenza di attività, necessariamente deve venire usata per altri scopi. Già l'Ehrlich aveva dimostrato che le cellule tubulari erano dotate di una spiccata facoltà riducente, come appunto aveva dovuto osservare, esperimentando con sostanze coloranti, anche difficilmente riducibili.

I miei esperimenti hanno fatto notare, come la maggior parte delle sostanze colorate, dopo essere state riassorbite e diffuse nel protoplasma, vengano radunate e trattenute alquanto nella zona esterna di esso, in prossimità dei capillari; mentre altre, come il bleu di metilene, di tuloidina, l'indaco carminio, appunto in questa zona scompaiono, sottraendosi alle nostre ricerche, perchè trasformate in leucoprodotti dalle cellule striate, avide di ossigeno. Evidentemente questi due fatti rafforzano il concetto che il rene sia dotato anche di proprietà chimiche le quali si esplicherebbero, specialmente in quella zona cellulare, ove massima è l'avidità per l'ossigeno e l'accumulo di materiale. E appunto in quella zona di trasformazione delle sostanze riassorbite, si avrebbe il consumo di una parte dell'energia prodotta dal rene.

Questa supposizione risalta con più evidenza, se si ricerca come varii il lavoro della cellula tubulare sottoponendola a diversi stimoli deprimenti, eccitanti, inibitori.

Azione dei diuretici sugli elementi renali. — È noto come i diuretici modifichino la secrezione renale:

1) Agendo direttamente per mezzo dei nervi e dei vasi, variando pressione, velocità, concentrazione del sangue, producendo uno stato di pletora di idremia.

2) Esplicando direttamente un'azione eccitante sugli elementi renali.

Non è facile lo sceverare questi due fattori della diuresi, dando a ciascuno il suo valore.

Di essi naturalmente, il più arduo ad analizzare, è il fattore biologico, perchè da una parte sembra sfuggire ai nostri mezzi d'indagine, e dall'altra appare intimamente connesso coi fattori fisici, o fisico-chimici.

Esistono però osservazioni, che fanno convergere l'attenzione appunto sull'importanza dell'elemento renale, il quale indipendentemente da variazioni dell'ambiente in cui vive, sembra capace di un lavoro, che è l'espressione della peculiare struttura morfologica della cellula, la cui importanza viene meglio apprezzata, allorchè uno stimolo ne modifica l'intensità.

Su una certa indipendenza della diuresi dalle condizioni meccaniche, fu osservato ad esempio dal Magnus, che l'umento della quantità di sangue che attraversa il rene dimostrato dai tracciati oncografici, può aversi senza che esista poliuria; e d'altra parte Lamy e Mayer hanno potuto dimostrare, che nell'animale cloralizzato (privato delle relazioni cardio-vascolari) si può ottenere una poliuria normale, senza un aumento di volume del rene, o di pressione vasale.

Riguardo alla pletora e alla concentrazione del sangue, il Sollmann ha notato effetti diversi, esperimentando diversi sali in quantità equivalenti, che

producevano lo stesso grado di idremia del sangue; per esempio il solfato di soda è più diuretico del cloruro sodico.

Infine è noto come si possa anche in condizioni fisiche sfavorevoli, provocare una poliuria, mediante stimoli biologici specifici per le cellule renali; per esempio: in conigli nutriti con cibi secchi, ha effetto diuretico un'iniezione di siero di altri conigli, purchè questi sieno in condizioni di diuresi per sale o per abbondante ingestione di acqua.

Questi esperimenti messi in rapporto con quelli del Brodie e del Barcroft, che dimostrano un aumento progressivo dell'ossigeno consumato col progredire della diuresi, farebbero pensare appunto a un più attivo lavoro della cellula renale.

Però gli autori fanno notare, come sovente, se non sempre, si possa osservare nelle diuresi, che a fianco ad un progressivo consumo di ossigeno, si abbia un'orina corrispondente più diluita.

Essi, e per primo Dreser, hanno cercato di calcolare il lavoro necessario per secernere l'orina (energia di concentrazione), dato che tutti i suoi componenti fossero preformati nel sangue, prendendo in considerazione la diversa concentrazione del sangue e della orina, che come risulta dalle differenze dei valori crioscopici, è nel rapporto medio di 1 : 3.

Ora nella poliuria diminuendo questa differenza fino a ridursi 1 : 1, si avrebbe calcolando in questo modo, l'energia di secrezione, uguale a zero, quando in generale il consumo dell'O. è in aumento, e nei casi di un'orina più diluita del sangue, essendo invertiti i rapporti, l'atto di secernere l'orina dovrebbe produrre dell'energia anzichè consumare, mentre il notevole consumo di O. fa presupporre un aumento del lavoro totale.

Seguendo il loro punto di vista, nella diuresi si avrebbe una dissociazione fra le varie energie prodotte dal rene, essendo in generale in diminuzione l'energia di concentrazione, quando le altre sono in aumento.

Se poi si cerca d'interpretare i fatti inerenti alla diuresi colle varie teorie, si dovrebbe ammettere colla teoria vitalistica, che per avere un'orina più diluita dell'ordinario, i glomeruli dovrebbero eliminare più acqua e i tubuli una quantità uguale o minore di sostanze solide; mentre seguendo la teoria meccanica, si dovrebbe ammettere con Sobieranski una paresi o paralisi dell'attività riassorbente da parte dei tubuli.

Queste interpretazioni contrastano colla maggiore produzione di energia durante la diuresi, e anche se si ammette che una gran parte del lavoro prodotto dal rene, mentre vi è una poliuria, non venga usata a scopo secretivo, ma probabilmente a scopo chimico, è necessario supporre che queste trasformazioni si compiano su materiale che viene trasportato nella zona adatta.

Perciò non mi parrebbe logico ammettere che fosse appunto paralizzata questa attività secretiva o riassorbente dei tubuli, anche quando l'orina è più diluita del sangue.

Allo scopo di ricercare che cosa avvenisse durante la diuresi, nell'epitelio renale, e come si modificasse il lavoro che normalmente compie allorchè elimina sostanze colorate, ho usato del solito metodo di indagine microscopica, applicandolo ad animali narcotizzati a cui era stata praticata la recisione del midollo cervicale, nell'intento di ottenere che le contemporanee variazioni delle

condizioni meccaniche che sogliono produrre i diuretici, fossero possibilmente annullati.

È noto, dalle esperienze di C. Bernard, come questa operazione produca un abbassamento notevole della pressione, per cui viene arrestata la secrezione orinaria. Se in tali condizioni viene eseguita l'iniezione delle solite 2-3 gocce di soluzione colorata colla debole pressione che uso abitualmente, il colore non appare nei tubuli, ma lo si può osservare in quantità notevole negli epiteli glomerulari, anche dopo la morte.

Questo reperto non si ha normalmente, e sta forse a indicare una secrezione abortiva, arrestata al suo primo inizio. Solo coll'aumentare lo sforzo, comunicato allo stantuffo della siringa, in modo da provocare un innalzamento della pressione, il colore può riapparire, o solamente all'orlo a spazzola, oppure diffondersi in tutto il protoplasma.

Se ora in luogo di variare la pressione, si unisce alla soluzione colorata, dell'urea, questa provoca nuovamente la secrezione, riproducendo il solito quadro. Se poi la quantità dell'urea è gradatamente aumentata, il riassorbimento si fa *proporzionalmente più rapido, e contemporaneamente diminuisce l'indugio delle sostanze nella zona esterna dei tubuli,* ove, come si è detto, ha luogo il maggior consumo di ossigeno e verosimilmente avvengono trasformazioni di sostanza.

Il diuretico ha agito sugli epiteli glomerulari, i quali hanno potuto riattivare la loro funzione, paralizzata dal taglio del midollo, facendo di nuovo apparire la soluzione colorata nel canalicolo; e verosimilmente secernendo una maggior copia di materiale se lo stimolo è sufficientemente energico, per cui un'orina più abbondante.

Quest'azione dell'urea sui glomeruli — analoga a quella che produrrebbe un aumento di pressione, deve compiersi eccitando direttamente gli epiteli, e quindi attraversandoli; ed è di una certa importanza, perchè dimostra come un apparato che per la sua speciale struttura parrebbe dovesse risentire solo di stimoli meccanici — è sensibile anche a stimoli biologici, rispondendo come qualunque altro elemento ghiandolare.

D'altra parte, l'azione che il diuretico esplica sui tubuli è di riattivare, come nel glomerulo, una funzione spenta, o d'accelerarla quando è già in atto.

Quindi col rendere più attivo e rapido il riassorbimento di materiali solidi, si ha un'orina più diluita, e col farli passare più rapidamente per la zona esterna, si ha maggiore consumo di ossigeno e maggiore attività chimica.

Questo trasporto di materiale, benchè avvenga verso i vasi, anzichè all'esterno, deve considerarsi come un lavoro di secrezione; come è lavoro di secrezione l'assorbimento operato dall'epitelio intestinale. E si deve ritenere che l'energia necessaria per compierlo sia, in generale, tanto maggiore quanto più attiva è la diuresi, e quanto più diluita è l'orina.

Così, quando si ha un'orina copiosa e più diluita del sangue, è massimo il lavoro di secrezione verso i vasi, e massima l'energia chimica; perchè nell'unità di tempo, una maggior quantità di materiali viene riassorbita ed elaborata.

Dagli effetti prodotti dall'urea iniettata come diuretico, sembra verosimile che anche in condizioni abituali essa abbia un'azione eccitante, analoga a quella di altre sostanze tossiche (caffeina).

Così contribuisce a mantenere costante un tono renale necessario non meno dei fattori d'ordine fisico o fisico-chimico, alla funzione dell'elemento cellulare.

RELAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO COLLA FUNZIONE RENALE (ANURIA RIFLESSA).

L'influenza che esercita il sistema nervoso sulla secrezione dell'orina, appare manifesta al massimo grado, quando per uno stimolo sufficentemente intenso si vede cessare completamente la secrezione senza che altri danni sieno stati arrecati al parenchima renale.

Perciò ho creduto di dovere sottoporre all'indagine microscopica il rene dopo avere provocata l'anuria sperimentale.

I medici già da lungo tempo avevano osservato che un calcolo impegnato in un uretere può produrre un'anuria completa per un numero considerevole di giorni. Inoltre che sovente questa sospensione di secrezione non si accompagna a sintomi generali di insufficienza renale.

Lo studio di questa speciale anuria fu tradotto nel campo sperimentale dallo Spallita circa 30 anni fa. Egli vide che allacciando ad un cane uno dei due ureteri nel suo terzo superiore, si aveva una anuria che si protraeva per varie ore dopo l'operazione.

Ugo Lombroso recentemente fece notare che per ottenere la sospensione della secrezione renale, è sufficiente legare il tessuto ureterale attorno ad una cannula che introdotta nell'uretere, ne mantiene beante il lume, dimostrando che l'anuria è legata alla lesione che l'allacciatura produce non all'occlusione del condotto ureterale.

Queste osservazioni fanno pensare che la speciale forma di anuria sia causata da un riflesso nervoso che, partendo dal punto ureterale leso, si ripercuota sul rene dello stesso lato e sul rene opposto.

Ciò premesso ho legato, ad es., l'uretere destro ad un ratto e dopo qualche ora ho ricercato se in vescica non si raccogliesse orina, se si era prodotta anuria. Essa si ottiene circa nella metà dei ratti operati. Constatata l'anuria, ho esaminato al microscopio il rene sinistro, ed ho visto che i tubuli contorti non si presentano diversi dal normale, i capillari normalmente ampi, normale la velocità circolatoria. Iniettata nella giugulare 1-2 gocce di bleu di anilina, il colore non comparve, come avviene di norma, nei tubuli. Essi rimangono incolori. Se la quantità introdotta è maggiore (20 gocce) compare all'orlo a spazzola una lieve colorazione bluastra che rapidamente scompare.

Il colore cioè compare in quantità minima rispetto alla quantità iniettata, poichè com'ebbi già a rilevare, la stessa dose in un rene normale produce un'intensa colorazione bleu che persiste per un certo tempo. Normalmente il glomerulo immette il colore con grande rapidità nel canalicolo anche se iniettato nella quantità di 1-2 gocce. In questo esperimento invece, solo quando ne esiste in circolo una forte quantità, ne viene in tracce ad apparire nel canalicolo. Questo ricorda quanto ebbi ad osservare a proposito del taglio tra-

sverso del midollo cervicale ove si è visto la funzione secretiva glomerulare ridotta o annullata. Diverso però è il contegno dei tubuli — i quali, — nel taglio del midollo cervicale si dimostrano torpidi nell'espellere il colore mentre nell'anuria riflessa, la funzione dei tubuli rispetto alle sostanze colorate è integralmente conservata (scomparsa rapida delle tracce di colore dagli epiteli). Si può pensare che nell'anuria riflessa l'azione inibitrice del sistema nervoso si esplichi in modo prevalente, sui glomeruli, impedendo la filtrazione dei componenti dell'orina (azione riflessa inibitrice sulla funzione dei glomeruli); mentre circolazione sanguigna, ed epiteli tubulari rimangono pressochè normali, almeno per quanto si può giudicare da queste osservazioni.

Ho voluto ancora ricercare se fosse possibile interrompere questo riflesso inibitorio; ed ho iniziato una serie di esperienze nelle quali alla legatura di un uretere, facevo precedere la sezione trasversa del midollo, praticando con un piccolo bisturi successivamente a partire dalla VI cervicale un taglio che sezionava il midollo in corrispondenza di due corpi vertebrali. Ripetendo questi esperimenti ho osservato che se il taglio cadeva fra la 7ª-8ª vertebra D., non si poteva riprodurre l'anuria.

È lecito dedurre che l'arco riflesso, contenente le fibre inibitorie, per le comunicanti anteriori attraversi il midollo in quel segmento ove è verosimile che esista nel ratto un centro spinale in rapporto colla funzione renale.

Dalla esposizione dei fatti veduti si può pensare che dal glomerulo, vero filtro vivente vengano eliminati i varii componenti dell'orina e che questo filtro appunto perchè composto di cellule sia sensibile alla variazione di pressione di velocità circolatoria e sopratutto alla quantità di ossigeno, agli stimoli sia d'ordine chimico che d'ordine nervoso che esso riceve.

Così nella capsula del Bowmann e sull'inizio del canalicolo si vedono eliminate le varie sostanze iniettate in circolo e che queste trovano negli elementi del glomerulo un filtro che per queste sostanze escrementizie ha proprietà elettive come è dimostrato dalla rapidità di comparsa della sospensione di colore nei canalicoli quando ancora esso non è visibile in altri tessuti, e le sostanze eliminate hanno acquistato reazione acida come si dimostra coll'iniezione di rosso Congo che presenta una colorazione bruna.

La secrezione glomerulare diminuisce gradualmente fino alla sua soppressione se la velocità circolatoria viene a diminuire, diminuisce se l'ossigeno è insufficiente, si accresce se un eccitante specifico quali diuretici, eccitano il filtro glomerulare, si sospende pur rimanendo circolazione e pressione vasale normali, se degli stimoli nervosi sufficientemente intensi si ripercuotono sulle terminazioni nervose glomerulari come abbiamo visto avvenire per la legatura dell'uretere del lato opposto.

Questa soppressione della filtrazione glomerulare a circolazione capillare normale attesta le singole qualità di questo speciale filtro e lascia pensare che anche stimoli che abbiano origine da un punto diverso che non sia il terzo superiore dell'uretere possano ripercuotersi sulla funzione del rene omologo e contro laterale costituendo la unità esinergia funzionale dei due reni.

La funzione dei tubuli contorti si dimostra in primo luogo dipendente da quella dei glomeruli. Essi sono posti fra due ordini di canali, da una parte il canalicolo che riceve i prodotti della filtrazione glomerulare, dall'altro i ca-

pillari che contengono il sangue che ha attraversato le anse glomerulari e che seguono fedelmente l'epitelio del tubulo in tutte le sue circonvoluzioni.

Abbiamo osservato come fatto primo che delle gocciole di colore compaiono all'orlo a spazzola, e di qui occupano tutto lo spazio protoplasmatico diffondendosi rapidamente nel protoplasma epiteliale verso i capillari; che sopratutto in questa parte del protoplasma le sostanze colorate subiscono mutamenti di colore (come il bleu di toluidina) o scoloramento (come il bleu di metilene).

Che questo fenomeno ha un andamento lento o rapido, scarso o intenso variando le condizioni, variando pressione e velocità circolatoria, iniettando eccitanti, che scompare allorchè manca la funzione glomerulare che è più evidente quando è più attiva la funzione stessa dei glomeruli; che durante l'anuria, fenomeno dipendente da stimolo nervoso riflesso, che si fa risentire in primo luogo sulla filtrazione glomerulare, sull'epitelio del tubulo non compare traccia di colore.

Da questa esposizione di fatti si potrebbe pensare che gli epiteli dei tubuli fossero in grado di stabilire l'equilibrio osmotico nel sangue e quindi in via secondaria in tutti i liquidi dei tessuti. Forse ad essi è devoluta la delicata funzione di mantenere colla loro sensibilità squisita (soglia di eliminazione) il percentuale delle sostanze adatte per i bisogni dei tessuti nelle varie contingenze della loro vita.

La funzione tubulare quindi si fa risentire a distanza sul ricambio generale dei tessuti per ciò che riguarda la quantità di acqua, di sali, di glucosio e con verosimiglianza anche con la capacità di sintesi di elementi o di neutralizzazione di sostanze tossiche del ricambio e per quanto nessuna prova diretta abbia di questa idea, la enorme quantità di ossigeno consumata, la intensità dei prodotti di riduzione e ossidazione in seno ai tubuli e l'aumento di queste reazioni per azione di stimoli specifici, possono farlo intuire.

Schematizzata così la funzione del glomerulo e del tubulo i loro rapporti reciproci e le relazioni colle condizioni circolatorie e colle variazioni di condizioni di vita, azioni eccitanti, deprimenti, inibenti, seguendo il piano prestabilito ho tentato di prendere in esame nelle stesse condizioni e colla stessa tecnica le funzioni del rene di topo, se questo viene alterato da agenti tossici specifici, chimici o biologici (sublimato, cantaridina, tossina difterica).

Nefrite da sublimato. — Ho creduto necessario avere sempre in osservazione un ratto normale come controllo. La copia di animali approssimativamente dello stesso peso (350 gr.) viene narcotizzata con infuso di oppio e uno di essi riceve cg. 0.2 di sublimato sotto cute.

Subitamente fissato a due assicelle, aperte le loggie renali sinistre tenute in *situ,* immobile il rene con piccole lamine piegate a doccia ed infisse nelle assicelle, sono poste inclinate sulle vaschette di soluzione fisiologica di 37° in modo che il livello del liquido giunga alla regione precordiale sì che il rene sia immerso ed il capo emerga liberamente.

Procedo all'osservazione microscopica, coll'abituale tecnica, ora dell'animale trattato, ora del normale.

Nella prima ora i due campi di osservazione non presentano differenze nè modificazioni dalla norma. I capillari peritubulari sono tutti di eguale ca-

libro (di poco superiore a quello di un globulo rosso), e come infossati fra gli epiteli tubulari. Alcune goccie di soluzione colorante (bleu di toluidina) iniettate lentamente nella giugulare compaiono e scompaiono dagli epiteli dei tubuli contorti colle modalità descritte nel rene normale. Forse nell'animale trattato lo scomparire delle goccie colorate dagli elementi dei tubuli è meno rapido che in quello normale, è certo che la prima differenza fra i due reni si osserva a carico dei capillari e nella seconda ora. Differenza a carico della velocità circolatoria e del calibro vasale.

Ho già notato che in condizioni normali i capillari che circondano i tubuli contorti di II ordine e posti immediatamente al disotto della capsula sono fra di loro ampiamente anastomizzati, sì da formare un reticolo sotto capsulare. L'osservazione attenta fa però notare come i globuli rossi seguano una via obbligata in questa rete e si vede chiaramente come, dopo essere apparsi alla superficie e avere percorso un tratto della rete, si approfondano al punto nodale seguendo parallelamente il decorso del tubulo contorto.

Nel rene del ratto trattato con sublimato, si osserva che la velocità di traslazione dei globuli rossi, che era visibilmente eguale nei vari tratti della rete, diviene più lenta in alcuni segmenti della superficie, ossia la variazione di velocità colpisce i capillari che seguono un determinato tubulo. Questo primo fenomeno differenziale viene eseguito da altri fenomeni che sempre più mettono in evidenza come le lesioni che avvengono nelle forme diffuse, non colpiscano contemporaneamente, nè ugualmente tutti gli elementi renali.

Segue una modificazione del calibro vasale, che si fa maggiore nei tratti ove la velocità è rallentata.

Nel ratto di controllo nessuna deviazione della norma dei vari elementi che costituiscono la funzione renale osservabile con questo metodo, nessuna differenza fra tubulo e tubulo.

La certezza del rallentamento circolatorio del rene ammalato proviene dalla differenza di velocità fra i vari tratti capillari.

Il rallentamento è seguìto da una visibile dilatazione dei vasi che appaiono più superficiali, mentre altri normali sono approfondati fra le anse tubulari.

La diminuzione di velocità è così evidente e precoce che non può essere attribuita esclusivamente all'aumento del calibro vasale, ma è verosimilmente in rapporto con un ostacolo a monte dei capillari.

Nel ratto non si può osservare in profondità oltre i tratti dei tubuli contorti sotto capsulari; ma nel *musmusculus* la semi-trasparenza dei tessuti permette di vedere che in quelli trattati con una soluzione di sublimato proporzionata al peso del corpo, dopo 1-2 ore dall'iniezione si disegnano le anse glomerulari intensamente ripiene di sangue e sopratutto e prima delle anse il colletto del glomerulo si vede congesto; e la circolazione in quel punto appare impedita. Questo impedimento è il primo fenomeno che si osserva nella nefrite tossica da sublimato: ad esso sussegue una dilatazione delle anse del glomerulo e del vaso capillare peritubulare che da esso dipende. L'osservazione attenta dei tubuli contorti dimostra che il protoplasma degli epiteli è un po' meno trasparente, appaiono più evidenti le granulazioni plasmatiche che verso il lume canalicolare si dispongono parallelamente sì da mettere in evidenza l'orlo a spazzola descritto dagli istologi, il quale orlo è appena accen-

nato nel rene normale di controllo. Queste modificazioni morfologiche però sono poco marcate e con sicurezza non potrei asserire se sono diverse per intensità nei vari tratti tubulari.

L'iniezione nella vena giugulare di poche goccie di soluzione di bleu di anilina praticate con debole pressione dimostra che le goccie di colore appaiono con alquanto ritardo all'orlo a spazzola, si diffondono nel protoplasma, si accumulano all'orlo esterno come di norma ma scompaiono in un tempo maggiore della norma.

Seguendo la via percorsa dalla sostanza colorante iniettata in circolo si osserva già precocemente e in modo parallelo alle variazioni di velocità e di calibro vasale, una differenza fra i vari tratti di tubuli, in quanto che si vede:

1) che la comparsa del colore non è contemporanea, ma che in alcuni tratti è più tardiva che in altri;

2) che la scomparsa delle gocciole di colore avviene in tempo diverso fra i vari tubuli;

3) che ripetendo l'iniezione con bleu di metilene o toluidina (sostanze che si possono con ossidazioni ridurre a leucoprodotti o a derivati di diverso colore), si vede, dicevo, che mentre nel ratto normale le goccie di bleu di metilene si vedono all'orlo a spazzola o nelle porzioni perinucleari e scompaiono nelle porzioni prossime al capillare, e che il bleu di toluidina — che è viola nella porzione peritubulare (orlo a spazzola) — diviene bleu nella parte centrale, e incolore nella parte pericapillare.

Nel ratto trattato con sublimato, questo fenomeno di riduzione è scomparso in alcuni tubuli nei quali la costanza colorante è bene visibile; in alcuni è appena apprezzabile; in altri infine si osserva ancora la comparsa nella zona pericapillare.

La perdita di questa facoltà di riduzione penso sia un fenomeno della massima importanza;

4) infine si può osservare un rapporto costante fra le alterazioni enumerate di carattere vascolare, istologico e funzionale.

Si può così riassumere la progressione dei fenomeni:

ostacolo circolatorio al glomerulo;

rallentamento del circolo sanguigno nelle anse glomerulari e tubulari;

dilatazione vasale (iperemia passiva) glomerulare o tubulare;

rallentamento dei fenomeni di riassorbimento e di secrezione negli epiteli dei tubuli;

perdita del potere di ossidazione e riduzione nella porzione pericapillare negli epiteli stessi.

Le alterazioni progrediscono nel ratto trattato nelle ore successive, e appare evidente l'alterazione vascolare; i capillari divengono notevolmente dilatati e in appresso (5-6 ore) il loro contorno non è regolare ma presentano delle dilatazioni a mo' di microscopiche ectasie. Per dare una misura della dilatazione, dirò che mentre in condizioni normali un solo globulo rosso attraversa in una sezione il capillare, nelle condizioni che sto descrivendo, il diametro permette nelle porzioni più dilatate il contemporaneo passaggio di 3-4 globuli, la velocità è sensibilmente diminuita, il colorito abitualmente rosso arterioso diviene scuro e venoso.

Devo ripetere che segnatamente nella 6ª-7ª ora in cui le lesioni sono più evidenti, appaiono chiare le differenze fra i vari tratti tubulari, che sono tutti lesi ma in tempi successivi e con diversa intensità.

E qui è necessario aprire una parentesi per rispondere ad un dubbio naturale. Il lungo permanere in soluzione fisiologica e colla regione renale aperta, per quanto la soluzione sia sempre mantenuta a temperatura 37°, come influisce sul rene? La risposta vien data dal rene del ratto di controllo: anche dopo 5-6 ore le condizioni sono di poco mutate; cioè i capillari appaiono tutti di un calibro leggermente aumentato, la funzione tubulare, per quanto si può esplicare colle iniezioni di sostanze colorate, è integra.

Ad ogni modo ho sentito la necessità di essere certo delle mie asserzioni, di preparare contemporaneamente parecchie coppie di ratti (trattati alla stessa guisa di controllo) in modo che fosse possibile ogni ora mutare gli animali di esperimento.

Se nelle condizioni in cui abbiamo lasciato il rene nefritico, iniettiamo nella giugulare la soluzione colorata con certa forza (per esempio: con una forza corrispondente a 9 mm. di mercurio della colonna manometrica, che può essere innestato lateralmente alla siringa), sì che l'aumento di pressione si riperquota nel grande circolo, si osserva nel rene in esame un aumento della velocità circolatoria nei capillari e un colorito più arterioso del sangue stesso.

Nei tratti di tubulo, che con l'iniezione praticata lentamente e senza notevole influire sulla pressione e velocità circolatoria, rimanevano incolori, col crescere della pressione, le gocciole di colore ricompaiono, benchè con ritardo rispetto ad altri tratti di tubuli; e dall'orlo a spazzola si diffondono verso la porzione centrale cellulare. Le gocce di colore non sono fine come la sabbia e addossate le une alle altre in modo uniforme, ma più grossolane irregolari, e non scompaiono verso la zona capillare come di norma, o come si osserva nei tratti meno lesi; ma rimangono nel corpo cellulare in vicinanza della zona nucleare e dell'orlo a spazzola.

In questi tratti così profondamente alterati si osserva inoltre un diverso grado di lesione fra i vari elementi cellulari accumulandosi in alcuni più in altri meno il colore sotto forma di goccie più voluminose e irregolari. Ma prendendo in esame tratti tubulari meno alterati si vede che in seguito all'iniezione praticata sotto pressione, oltre all'aumentata velocità circolatoria, avviene la presa ed eliminazione di colore in tratti in cui avveniva incompleta e lenta, e si ripristina la facoltà di ossidazione e riduzione che prima era perduta.

Se invece di cercare coll'iniezione delle vene sotto forte pressione, di rimuovere l'ostacolo circolatorio preglomerulare e quindi favorire coll'aumento di velocità l'apporto di O. si inietta col colore uno stimolante specifico renale quale l'urea, la teobromina, ecc. In queste condizioni non si osserva nessun cambiamento nè a carico del circolo, nè degli elementi dei tubuli, forse si osserva un peggioramento in quanto sembra crescere l'ingorgo circolatorio e il colorito venoso del sangue capillare. Nello studio dei diuretici a rene normale, ho osservato che uno degli effetti più tangibili di questi era l'aumento di velocità circolatoria nei capillari e un colorito più intensamente

arterioso del sangue capillare. E per quanto la loro azione stimolante si esplichi direttamente sull'elemento epiteliale, questa azione si esplica solo quando si renda possibile una maggiore provvista di ossigeno.

Nel caso in esame, di nefrite acuta tossica, in cui le difficoltà circolatorie e le condizioni vascolari impediscono un maggior apporto di O., è naturale che manchi qualsiasi azione utile degli stimolanti specifici renali se prima le condizioni circolatorie non hanno ripreso e consentano un sufficiente rifornimento di O. per l'esplicazione dell'azione diuretica.

Risulta invece vantaggioso in queste condizioni, l'azione meccanica dell'iniezione venosa praticata con certa forza tale da elevare la pressione sanguigna, accrescere la velocità circolatoria, ripristinare l'azione renale rispetto alle sostanze coloranti (azione di eliminazione, azione di riduzione e ossidazione). Se invece di innalzare la pressione si inietta una proporzionata quantità di soluzione di adrenalina, si osservano risultati analoghi sebbene meno evidenti e subitanei.

Questi stimoli hanno però un'efficacia transitoria, chè il processo segue la sua diffusione, e nei ratti alla 10ª ora tutta la superficie renale osservabile appare omogeneamente colpita. Tutte le anse capillari sono dilatate e irregolari con dilatazioni varicose, la velocità circolatoria ridotta, il colorito del sangue cianotico; gli elementi dei tubuli rigonfi con evidente orlo a spazzola, la iniezione di soluzione di colore dà la presenza di goccie immobili, irregolarmente disposte nella zona dell'orlo a spazzola; protraendo l'osservazione tutto il rene è colpito, e si vengono osservando quelle alterazioni a tutti note e più finemente esaminabili cogli abituali preparati istologici.

Ho ripetuto gli esperimenti modificando la dose, ed ho osservato che diminuendo al decimo, al ventesimo, si ha un ritardo nella comparsa dei primi fenomeni morbosi (12-14 ore) i quali non sono diffusi, ma con evidente distribuzione a zone, rimanendo per tutto il periodo di osservazione alcuni tubuli normali, mentre in altri si vanno stabilendo le alterazioni in parte uguali a quelle descritte nei precedenti esperimenti e più precisamente non si osserva la congestione dei vasi preglomerulari e glomerulari descritta nel *mus-musculus;* mentre nei capillari peritubulari del ratto avvengono le stesse dilatazioni, le irregolarità nel contorno e un certo rallentamento della velocità circolatoria in corrispondenza delle zone alterate; in queste la sostanza colorata si ferma negli epiteli, anche per tutto il tempo dell'osservazione e il bleu di metilene o di toluidina non viene nè ridotto nè ossidato.

In conclusione, scarse le alterazioni a carico dei vasi e sopratutto poco evidenti quelle glomerulari, mentre marcate e chiare quelle diffuse a tutti i tubuli.

Se la quantità di sublimato introdotto viene portata a cg. 0.10 o più, le lesioni sono precoci a scomparire sia a carico dei glomeruli che dei tubuli, sono diffuse — e i capillari sono irregolari e presentano varicosità simili a corono di rosario — le sostanze colorate compaiono in scarsa misura e si fermano negli epiteli; l'orina raccolta in vescica è scarsa, ematurica, ricca di albumina e cilindri.

Sono evidentemente lesioni necrobiotiche massive prodotte dalle alte dosi.

Nefrite da cantaride. — Il secondo ordine di ricerche riguarda le alterazioni renali, osservabili nel ratto e nel *mus-musculus* trattato con cantaridina, in soluzione al millesimo in etere acetico, di cui il ratto riceve cmc. 0.5: il *mus-musculus* uguale dose in rapporto al peso.

Le alterazioni sono assai precoci. Dopo un'ora o poco più nel *mus-musculus* è visibile una intensa congestione dei vasi del glomerulo e di quelli afferenti ed efferenti. Nello stesso tempo, nel ratto si vede una notevole dilatazione dei vasi capillari con irregolarità di contorno, la velocità circolatoria è visibilmente diminuita. Queste alterazioni sono diffuse. Colle iniezioni di sostanze colorate nella giugulare, non si osserva la comparsa di colore negli epiteli dei tubuli. Se l'introduzione è maggiore del consueto e praticata con certa pressione, piccole e scarse gocce di colore compaiono negli epiteli e con rapidità normale scompaiono. La facoltà di riduzione del bleu di metilene sembra conservato, le varie trasformazioni cromatiche del bleu di toluidina non avvengono. La vescica è vuota di orina.

Con lievi modificazioni, queste lesioni rimangono nel primo giorno di osservazione inalterate.

Nel secondo giorno gli animali sopravvissuti, sottoposti ad osservazione microscpica, dimostrano alterazioni analoghe a quelle già descritte a proposito della intossicazione da sublimato.

Cioè ai fenomeni vascolari all'inizio sono prevalenti nella nefrite da cantaridina, si aggiungono le alterazioni tubulari, evidenti per l'aspetto torbido del protoplasma e per la lentezza o incapacità dell'epitelio ad eliminare la sostanza colorante, sì che l'iniezione di essa è seguita dalla comparsa irregolare delle goccie di colore che si fermano negli elementi. Ogni facoltà di ossidazione e riduzione è scomparsa.

Nella vescica poca urina albuminurica e ricca di cilindri e globuli rossi. Col variare della quantità della sostanza tossica, e, per esempio, riducendola di un decimo, si osserva che i fenomeni vascolari, così netti nel primo periodo della precedente serie di esperienze, tendono a scomparire mostrandosi nel *mus-musculus* qualche glomerulo iperemico, mentre l'osservazione dei tubuli contorti nel ratto, dimostra fin dall'inizio che esistono evidenti alterazioni dei tubuli e dei capillari, analoghe a quelle già descritte nella nefrite da sublimato. Si può dire in conclusione che la diminuzione della dose tende a fare scomparire le caratteristiche alterazioni vascolari proprie della nefrite da cantaridina e far prevalere i fenomeni tubulari più propri della forma da sublimato.

Se invece la quantità di cantaridina supera il centimetro cubo della soluzione al millesimo, si hanno, per perfetta somiglianza con quanto descrissi per il sublimato, lesioni massime diffuse con arresto funzionale e necrobiosi degli elementi (all'esame istologico).

Nefrite da tossina difterica. — Esistono nella letteratura numerosi lavori sperimentali sulla nefrite che si produce negli animali trattati con tossina difterica. Per quanto i risultati non siano del tutto concordi, e ciò per la diversa dose di tossina e per la provenienza, pure da essi si rileva che il reperto anatomo-patologico del rene difterico umano, è straordinariamente simile a quello sperimentale; che i glomeruli vengono precocemente e intensamente alterati; che le pareti vasali sopratutto delle piccole arterie, presen-

tano lesioni gravi endoteliali, che le lesioni epiteliali dei tubuli sono scarse sull'inizio, evidenti e profonde nelle forme assai tossiche o protratte nelle quali furono osservate proliferazioni del tessuto interstiziale. Orina scarsa, albuminosa, con globuli rossi e rari cilindri.

Nelle mie esperienze, ho preso come unità di misura la dose minima mortale pel ratto e per *mus-musculus* e ho lavorato in animali trattati con essa, o con diluizione al decimo, o al centesimo. La tossina era proveniente dall'Istituto di Berna.

Adoperando quantità di tossina di poco inferiore alla dose minima mortale, osservavo i fatti seguenti:

Nel primo e talora anche nel secondo giorno dall'iniezione, il rene si dimostra perfettamente normale. L'apparire dei fenomeni morbosi è improvviso (non graduale come nei precedenti esperimenti) e non eguale in tutti gli animali, siano pure identicamente trattati.

Nel *mus-musculus* si vedono molti glomeruli più pallidi del consueto; la circolazione nei capillari tubulari normale.

Questo primo periodo della durata di poche ore, o di un giorno, è seguito da un secondo in cui i glomeruli appaiono visibilmente congesti e la circolazione, nei capillari tubulari dilatati, rallentata. Nel primo periodo la vescica rimane costantemente vuota.

Nel ratto si osservano pure due periodi. Il primo insorgente improvvisamente, caratterizzato da una visibile diminuzione del calibro vasale capillare, da una velocità circolatoria normale; ma il fatto caratteristico è la non comparsa del colore iniettato nella giugulare, se si ha la solita cura di introdurre qualche goccia senza pigiare lo stantuffo della siringa.

In questo periodo, di varia durata, da poche ore a un giorno, la vescica rimane vuota.

È subito da notare che questo periodo non si osserva in tutti gli animali trattati colla stessa dose di tossina; per quanto si cerchi di mettersi sempre nelle stesse condizioni e si inizi l'osservazione dopo un numero uguale di ore dall'iniezione in un determinato lotto di animali vi sono variazioni individuali.

A questo succede una seconda fase, verosimilmente parallela a quella della congestione vasale, osservabile nel *mus-musculus*, in cui le alterazioni osservabili ricordano quelle già descritte a proposito della nefrite da cantaridina.

In essa, accanto alla dilatazione dei capillari e al rallentamento della corrente, si osservava un ritardo nella comparsa della sostanza colorante, che si distribuisce irregolarmente negli epiteli, è lenta a scomparire o vi si trattiene per tutto il tempo dell'osservazione.

La facoltà di ossidazione è scarsa.

In questo periodo si raccoglie in vescica una piccola quantità di orina albuminosa e ricca di globuli rossi.

Ma prima di proseguire oltre nella descrizione dei fenomeni successivi, mi sembra degno di considerazione e di raffronti il primo periodo, il quale manca nella nefrite da tossici chimici (sublimato, cantaridina), che è osservato solo nella nefrite difterica e circa in un terzo dei casi. Negli altri manca probabilmente, e l'osservazione microscopica dimostra come prima alterazione la con-

gestione vasale dei glomeruli e dei tubuli, con rallentamento della velocità circolatoria.

Questo primo periodo anurico si presenta improvvisamente ed è caratterizzato dalla mancata comparsa, ad un dato momento, delle gocce di colore sia nei tubuli che nei glomeruli. Si può forse pensare che la tossina difterica, a differenza degli altri tossici chimici, possa esercitare un'azione sui nervi secretori renali producendo la sospensione della secrezione senza che vi sieno adeguate alterazioni vasali e circolatorie visibili quali si osservano in un periodo avanzato nella nefrite da sublimato, ma che si produca un'azione paragonabile a quella di cui ho parlato nell'anuria riflessa di origine nervosa?

Come appare dalle descrizioni mi sono sforzato di vedere il passaggio dallo stato normale allo stato patologico, nelle alterazioni vasali e circolatorie nelle modificazioni funzionali rispetto alle soluzioni di colore da iniettare, nelle modificazioni di risposta ai vari stimoli usati per il rene normale.

Le alterazioni vasali occupano sempre il primo posto in ordine cronologico tanto nelle nefriti a prevalente lesione dei tubuli con quelle a prevalente lesione dei glomeruli. Noi abbiamo visto nel topo intossicato con le minime dosi di sublimato che i primi fenomeni sono sostituiti da una congestione dei glomeruli e da una dilatazione con irregolarità di contorno nei capillari dei tubuli.

Le lesioni di questi che nelle ore successive vanno acquistando la massima importanza, sono precedute da alterazioni vasali. Il glomerulo secerne poca acqua, il glomerulo elimina in minime quantità le sostanze coloranti iniettate nella giugulare. Se con particolari artifici, come l'aumento della pressione vasale, si ottiene che la quantità di sostanza colorante eliminata sia maggiore appare evidente l'alterazione funzionale dell'epitelio tubulare. Le goccie di colore compaiono sull'orlo a spazzola e a seconda dei tratti tubulari osservati si fermano in questa porzione cellulare o si diffondono nel protoplasma verso i capillari dimostrando una lentezza nello scomparire che contrasta con quanto abbiamo osservato nell'epitelio normale. Le goccie di colore sono irregolari e più voluminose.

Le modificazioni di colore che il bleu di metilene o di toluidina presentano in vicinanza dei capillari non avvengono più in alcuni tratti di tubuli; le goccie di colore non scompaiono più dal protoplasma cellulare. Noi possiamo pensare ad una grave lesione della funzione del tubulo probabilmente dovuta all'azione tossica elettiva che per esso ha il sublimato. Ma questa lesione è in parte subordinata alla lesione dei glomeruli e dei capillari dei tubuli. Se alla funzione del tubulo è da assegnarsi il mantenimento dell'equilibrio osmotico nei tessuti in rapporto con la composizione del sangue, ne deve venire per conseguenza il profondo turbamento di questo equilibrio nelle alterazioni tubulari. Ma devono essere tenuti presenti anche i danni subìti dall'apparato glomerulare. Questi due apparati del rene come si vede anche dalle lesioni da cantaride le quali dimostrano una particolare localizzazione nel glomerulo che essi si dimostrano intimamente collegati nella funzione e intimamente collegati nelle alterazioni. L'alterazione può dimostrarsi più intensa nell'uno o nell'altro apparato.

Un altro fatto da porsi in rilievo e che merita la massima considerazione è

la differente intensità di lesione fra i vari tubuli e annessi glomeruli, come pure la possibilità che alcuni riprendano una funzione pressochè normale mentre in altri questo non si verifica, come viene dimostrato dal perdurare delle alterazioni capillari e dalla incapacità di eliminare le goccie di colore che sono penetrate nell'epitelio. In queste condizioni gli stimoli specifici renali rimangono inattivi.

Non è di facile interpretazione il periodo anurico (mancata eliminazione delle sostanze colorate) che talora si osserva nei topi intossicati con tossina difterica.

Il rene si presenta senza alterazioni morfologiche evidenti, senza apprezzabili modificazioni circolatorie, forse unico fatto una costrizione vasale; ma incapace di eliminare le sostanze coloranti iniettate. Ciò ricorda quanto ebbi ad osservare nell'anuria riflessa nervosa da legatura ureterale. Forse anche in questa nefrite si ha in giuoco uno stimolo nervoso capace di inibire la funzione renale? Si può supporre e pensare che esso si ripercuota con prevalenza sui glomeruli se si considera che le prime alterazioni circolatorie visibili sono a carico dei glomeruli stessi.

Le lesioni o meglio le modificazioni che si osservano in seguito nella nefrite da tossina difterica colpiscono capillari, tubuli, e glomeruli e le singole alterazioni debbono necessariamente fra di loro interferire e sommarsi data la intima coordinazione di funzioni fra queste tre parti del rene.

Per cui, se è possibile in primo tempo osservare singole modificazioni funzionali, di poi queste si notano diffuse e la prevalenza si potrà notare assai meglio nei particolari morfologici eseguendo i comuni preparati di istologia.

Con questo breve riassunto mi sono sforzato di dimostrare la possibilità di seguire gradualmente alcune funzioni renali, nel campo fisiologico, e le loro variazioni se il rene stesso veniva danneggiato.

II.

Reparto Urologico del Policlinico « G. B. Morgagni » in Roma

Nuova tecnica e nuove applicazioni urologiche della tensione carbonica dell'aria alveolare

del prof. Eugenio Pirondini e del dott. Giovanni Albano.

PARTE PRIMA

del prof. Eugenio Pirondini.

(Concetto di acidosi. Tecnica: il metodo proposto e nuovo apparecchio).

Fu sempre mia ferma convinzione che la intossicazione acida assuma una grande importanza nella evoluzione delle insufficenze renali.

Tre sono infatti i fondamentali emuntori che regolano l'equilibrio acido-alcalino: il polmone, il *rene*, e la cute.

E' anche assai suggestivo il fatto che nella uremia insorgono a volte alterazioni respiratorie molto simili a quelle del coma dispnoico di Kussmaul,

e che la fase terminale di insufficienze renali progressive può assumere precisamente il tipo clinico della sindrome di Kussmaul.

Questo anzi fu il punto da cui partirono Straub e Schlayer come pure Porges e Leimdörfer per alcune ricerche sulla tensione carbonica dell'aria alveolare nei nefritici. Ma tale studio resta si può dire tutto ancora da farsi.

Certo, in tali casi l'acidosi deve essere concepita con ampiezza assai maggiore di quella abituale, considerando che molte altre sostanze all'infuori dei chetoni sono capaci di produrla. Veramente, questi possono essere presenti e forse anche attivamente intervenire in quelle insufficenze renali che sono complicate dall'inanizione. Ma nelle altre, può esservi una *acidosi achetonurica, o meglio achetonica*. E allora, se la uremia clinicamente è silente, o non assume un carattere tale da poter produrre l'inanizione e l'autofagia, la patogenesi della acidosi grandemente si complica.

Senza dubbio, data la presenza di una acidosi in una uremia, è difficile decidere se l'acidosi sia una coesistenza, (come forse nelle insufficenze con inanizione), o un fondamentale e diretto prodotto della uremia: in altre parole è difficile decidere *se la acidosi sia veramente uremica, e se per o con acidosi muoia l'uremico*. Ma comunque, per questo, il problema non perde di valore; perchè se l'acidosi fosse un diretto e minaccioso prodotto della uremia la sua rivelazione potrebbe servire per la diagnosi e forse anche per la terapia; se fosse una semplice coesistenza potrebbe rimanerne immutato il valore diagnostico.

***

Vi sono *molti metodi* per svelare la acidosi: ma alcuni sono di dubbio valore; altri eccessivamente complessi per essere correntemente applicati nella clinica.

Nella urologia puramente medica potrebbero essere applicati tanto i *metodi urinarii*, come gli *ematologici*, (tra cui quello della anidride carbonica nel sangue), *e il respiratorio, ossia la determinazione della tensione carbonica nell'aria alveolare, (aria della estrema fase espiratoria)*.

Al contrario, nella urologia chirurgica quasi sempre quelli urinarii sono inapplicabili, potendo le frequenti complicazioni infettive, e a volte anche le perdite urinarie alterarne profondamente i risultati.

Io credo che tra i metodi ematologici e il respiratorio, questo ultimo sia il preferibile, poichè più facilmente può essere ripetuto più volte anche in un brevissimo periodo di tempo. Naturalmente si prescinde dagli infermi comatosi, nei quali però spessissimo indagini così raffinate sono superflue, e così pure dagli infermi che presentano profonde alterazioni dell'apparato respiratorio.

Del resto, benchè la superiorità del metodo respiratorio rispetto all'omologo ematologico sia contraddetta, senza dubbio vi è per lo più tra i due uno stretto parallelismo.

La tensione carbonica nell'aria alveolare diminuisce nella acidosi. Le cause di tale diminuzione sono molteplici, complesse, e ancora non del tutto note; la più importante è forse un aumento della ventilazione polmonare,

prodotto dall'*azione stimolante delle sostanze acide sul centro respiratorio bulbare*.

Purtroppo, fino a oggi le tecniche seguite per la determinazione della tensione carbonica nell'aria alveolare non furono delle più semplici; ma più che il metodo furono gli apparecchi prescelti, complessi e di non facile manutenzione.

Già per il *prelevamento dell'aria alveolare* furono proposti apparecchi a mercurio, o con rubinetti a più vie, o valvolari, o a maschera; mentre è semplicissimo raccoglierla in *un pallone da foot-ball* ove l'individuo espira attraverso un tubicino di vetro sterilizzato. L'individuo in esame introduce questo tubicino in bocca, e inspira, mentre col pollice e l'indice della destra tiene stretto il tubicino di gomma del pallone; poi, mantenendo questa posizione espira con forza; ed infine, a *forte espirazione già molto avviata*, dopo di avere tralasciato di comprimere il tubicino di gomma, (ed eventualmente dopo di avere chiuso le narici coll'altra mano), *continua a espirare a forza nel pallone, (aria alveolare)*. L'individuo in esame ripete più volte tale manovra fino a tensione del pallone, dopo di che si chiude con una pinza a molla il tubicino di gomma, e si toglie quello di vetro.

A volte — specie in malati gravi — può essere ancora più semplice la raccolta per così dire diretta, da parte dell'esaminatore, il quale *verso la ultima fase della espirazione* introduce nella bocca dell'infermo il tubicino di vetro, a espirazione forzata avvenuta comprime quello di gomma, e ripete la manovra fino a tensione del pallone.

Per la *determinazione della tensione carbonica* nell'aria alveolare il principio è semplicissimo: se ne raccoglie un determinato volume in un apparecchio che ne permetta una misura assai precisa; poi, fatta questa misura, si produce *il contatto dell'aria alveolare con una soluzione potassica concentrata*, e infine si rimisura con grande esattezza e alla stessa temperatura e pressione il volume residuato. Il *deficit* rappresenta il volume della anidride carbonica assorbito dalla soluzione potassica, e partendo da 100 cmc. non vi è bisogno di nessun calcolo per ottenere il valore percentuale; altrimenti questo potrà ottenersi con una semplice operazione aritmetica.

Ma *non si deve raccogliere l'aria espirata su acqua distillata*, poichè questa pure assorbe anidride carbonica, e anche agendo molto rapidamente, l'errore potrebbe essere assai grande; quindi tutte le ricerche fatte con questo metodo perdono gran parte della loro importanza.

La maggior parte fu fatta per tale ragione raccogliendo e misurando l'aria alveolare su mercurio. Però, gli apparecchi a mercurio sono di complessa manutenzione per la frequente pulizia che si richiede del mercurio. Poi, molti di questi apparecchi, presentano l'inconveniente di avere innesti di gomma. Inoltre, in quelli in cui la pipetta potassica di assorbimento è connessa col gasometro, o il cambiamento della liscivia potassica non è facile, o non è facile ottenerne l'intimo contatto col gas; in quelli in cui la pipetta potassica è separata, il cambiamento della liscivia e anche l'intimo contatto riescono facilissimi, (quest'ultimo per sbattimento), ma la determinazione diviene più incomoda e più soggetta a cause d'errore.

Volli quindi eliminare il mercurio, e a tal fine mi fondai sul *principio*

esposto dal Villavecchia, (Trattato di Chimica Analitica applicata. Vol. 1. — U. Hoepli, 1921), per la determinazione dei gas disciolti nell'acqua.

Secondo tale principio, *la soluzione satura di cloruro sodico in acqua ditillata ottenuta a temperatura di ebollizione non ha un apprezzabile potere assorbente sull'anidride carbonica;* questo è dimostrato anche da controlli largamente esposti nella parte seconda.

Villavecchia consiglia di raccogliere il gas su tale soluzione *in un comune azotometro di Lunge,* e di passare all'assorbimento in questo stesso apparecchio.

Con una soluzione potassica al 30-50%, l'assorbimento dell'anidride carbonica è rapidissimo, mentre il contatto di questa soluzione con quella di cloruro non dà luogo a precipitato alcuno nè a sviluppo di calore purchè le soluzioni siano fatte con sostanze pure e con acqua distillata.

Naturalmente, coll'azotometro di Lunge si potrebbero assorbire successivamente l'anidride carbonica, e poi l'ossigeno, (coll'acido pirogallico).

Mi convinsi dapprima che colla soluzione satura di cloruro e coll'azotometro si ottengono in individui normali percentuali carboniche identiche a quelle che furono ottenute cogli apparecchi a mercurio. E allora cercai *di modificare l'azotometro,* e per successivi tentativi pervenni al modello qui disegnato, che ha sull'azotometro i vantaggi seguenti:

1° è assai più corto, e quindi meno ingombrante e più facile a pulirsi;

2° è tutto in vetro;

3° dà un risultato che direttamente esprime la percentuale dell'anidride carbonica.

L'apparecchio a cui sono pervenuto è formato da un sistema di due vasi, (invece che di due tubi come nell'azotometro), comunicanti e tutti in vetro; questo sistema è munito nel punto più basso di un rubinetto di efflusso A.

Il tubo di sinistra è più alto e termina foggiato a lungo bicchiere cilindrico B. Il tubo di destra presenta un rigonfiamento ampollare e piriforme C., sormontato da un rubinetto a due vie oblique D. — Questo tubo presenta subito sotto al rigonfiamento ampollare una graduazione E, al decimo di cmc., che parte da una cifra un po' più alta di sei e raggiunge in basso lo zero; *dal rubinetto superiore fino a questo punto zero, si ha esattamente una capacità di* 100 *cmc.* Delle due vie che sorgono dal rubinetto l'una ha la forma di un tubicino ricurvo F., e viene posta in diretta comunicazione col pallone; l'altra ha la forma di un bicchierino o di una piccola ampolla G e serve per accogliere la liscivia potassica. L'apparecchio è montato su di un piccolo supporto in legno, che in corrispondenza della graduazione porta uno specchietto destinato a far meglio risaltare i menischi concavi e quindi la esatta livellazione delle due colonne liquide: a tale scopo potrebbe essere utile anche un tubo munito della stria colorata.

Il funzionamento di questo apparecchio è estremamente semplice.

1° tempo: allestimento dell'apparecchio.

Si chiude il rubinetto A e disponendo il rubinetto a due vie oblique onde sia aperta la comunicazione tra ampolla grande C, tubicino ricurvo, e l'esterno.

s'introduce nell'apparecchio tanta soluzione satura di cloruro fino al riempimento dell'ampolla e del tubicino. Si chiude il rubinetto e si introducono nella piccola ampolla G, 5 cmc. circa di liscivia potassica al 30-50 %.

Si connette il tubicino ricurvo col pallone, e si toglie la pinza a molla che lo teneva chiuso.

2° tempo: introduzione nell'apparecchio dell'aria alveolare e sua misura.

Riaprendo ora la comunicazione fra la grande ampolla e il tubicino ricurvo l'aria alveolare penetrerà nell'apparecchio facendo sollevare il livello in B., e si potrà anche facilitare questa introduzione aprendo di quando in quando o tenendo aperto il rubinetto A. Si dovrà raccogliere l'aria espirata fino al momento in cui con successive piccole introduzioni di aria e brevi aperture del rubinetto A, i due menischi liquidi si saranno livellati in corrispondenza del tratto zero. Nell'ultima fase di questa manovra occorre prudenza per non oltrepassare questo livello. Si chiude il rubinetto a due vie oblique, e si attende qualche istante eventualmente per ottenere l'equilibrio termico.

3° tempo: assorbimento della anidride carbonica.

Girando il rubinetto a due vie oblique nella contrapposta direzione si apre la comunicazione tra la grande ampolla C e la piccola ampolla G della

liscivia, con molta cautela onde la liscivia scenda lentamente e quindi sia più prolungato il contatto coll'aria espirata. L'altra condizione favorevole per un assorbimento rapidissimo e completo è data da una speciale disposizione dell'innesto tra ampolla e rubinetto, per cui la liscivia viene a scorrere a cascata sulle sue pareti, onde la superficie di contatto è assai ampia.

La liscivia scenderà perchè più pesante, e posta a un livello assai più alto della soluzione clorurica residuata nell'apparecchio.

Comunque si potrà accelerare, intensificare, ripetere anche la introduzione potassica aprendo il rubinetto A più o meno completamente e per brevi

TABELLA I.

Valori percentuali della CO_2 cc.	Equivalente in tensione mm. Hg.	Valori percentuali della CO_2 cc.	Equivalente in tensione mm. Hg.	Valori percentuali della CO_2 cc.	Equivalente in tensione mm. Hg.	Valori percentuali della CO_2 cc.	Equivalente in tensione mm. Hg.	Valori percentuali della CO_2 cc.	Equivalente in tensione mm. Hg.	Valori percentuali della CO_2 cc.	Equivalente in tensione mm. Hg.	Valori percentuali della CO_2 cc.	Equivalente in tensione mm. Hg.	Valori percentuali della CO_2 cc.	Equivalente in tensione mm. Hg.
0	0,0	1	7,6	2	15,2	3	22,8	4	30,4	5	38	6	45,6	7	53,2
0,1	0,7	1,1	8,3	2,1	15,9	3.1	23,5	4,1	31,1	5,1	38,7	6,1	46,3	7,1	53,9
0,2	1,5	1,2	9,1	2,2	16,7	3,2	24,3	4,2	31,9	5,2	39,5	6,2	47,1	7,2	54,7
0,3	2,2	1,3	9,8	2,3	17,4	3,3	25,0	4,3	32,6	5,3	40,2	6,3	47,8	7,3	55,4
0,4	3,0	1,4	10,6	2,4	18,2	3,4	25,8	4,4	33,4	5.4	41,0	6,4	48,6	7,4	56,2
0,5	3,8	1,5	11,4	2,5	19,0	3,5	26,6	4,5	34,2	5,5	41,8	6,5	49,4	7,5	57,0
0,6	4,5	1,6	12,1	2,6	19,7	3,6	27,3	4,6	34,9	5,6	42,5	6,6	50,1	7,6	57,7
0,7	5,3	1,7	12,9	2,7	20,5	3,7	28,1	4,7	35,7	5,7	43,3	6,7	50,9	7,7	58,5
0,8	6,0	1,8	13,6	2,8	21,2	3,8	28,8	4,8	36,4	5,8	44,0	6,8	51,6	7,8	59,2
0,9	6,8	1.9	14,4	2,9	22	3,9	29,6	4,9	37,2	5,9	44,8	6,9	52,4	7,9	60,0

periodi. Naturalmente, bisogna avere l'attenzione di chiudere il rubinetto a due vie in tempo, onde non penetri nell'apparecchio aria dall'esterno.

4° tempo: misura del deficit, *ossia della percentuale di anidride carbonica.*

Si attendono dieci minuti circa; poi si ristabiliscono i livelli a seconda dei casi aprendo il rubinetto se fu introdotta più soluzione potassica di quanta anidride carbonica fu assorbita, oppure introducendo ancora da B soluzione di cloruro nel caso contrario.

La nuova cifra della graduazione a cui corrispondono i due menischi liquidi esattamente livellati è la percentuale della anidride carbonica.

A operazione finita è utile lavare copiosamente l'apparecchio con acqua distillata, poi con una debole soluzione cloridrica, poi ancora con acqua distillata. E prima di riporlo è utile pure detergere e poi ungere con vasellina i rubinetti.

La pulizia dell'apparecchio è grandemente facilitata dalle modificazioni di forma date al primitivo azotometro.

Nella determinazione è *assolutamente necessario evitare grossolani errori termici* tanto facili ad avvenire quando si manovra su gas.

A tal fine si farà la determinazione dopo avere tenuto nell'ambiente per un certo tempo l'apparecchio già allestito, ossia munito delle soluzioni e collegato col pallone, si eviteranno per quanto è possibile i contatti, si cercherà di fare le letture rapidamente e a una certa distanza, si eviterà che a un certo momento il sole venga a battere sull'apparecchio.

La espressione dei risultati può essere fatta in cmc. ossia in *percentuale*, (espressione volumetrica), oppure in millim. di mercurio ossia in *tensione*, (espressione barometrica).

In entrambi i casi, per avere valori rigorosamente esatti bisognerebbe procedere alle correzioni relative alla temperatura e pressione atmosferica. Ma trattandosi di una ricerca rapida e non essendo tali correzioni molto importanti per la clinica, si può prescinderne, purchè non si cada in errori termici grossolani.

Volendo esprimere i risultati in tensione si potrà dedurla dalla percentuale, mediante la tabella I ottenuta per una pressione costante di 760 millim., partendo dal principio fisico delle tensioni parziali dei gas in una miscela.

Sia per esempio la percentuale della anidride carbonica cmc., 5%, ossia 1/20. Si avrà allora 760 : 20 = 38 millim. Hg.

Del resto, la espressione in tensione non presenta nessun vantaggio all'infuori forse di una maggiore ampiezza di cifre.

PARTE SECONDA

del dott. GIOVANNI ALBANO.

(Prove di controllo e risultati preliminari).

Le ricerche di controllo, con la nuova tecnica, si possono suddividere in cinque gruppi ognuno dei quali corrisponde ad un quesito che doveva essere risolto prima di iniziare una lunga e sistematica serie di ricerche.

1° quesito: La soluzione satura di Na Cl assorbe ossigeno, anidride carbonica, e aria alveolare? Ed eventualmente in quale proporzione?

Per le prove furono adoperati O, CO_2, e aria alveolare di un individuo normale con 5.8 % di CO_2. Durante la ricerca, la temperatura ambiente fu mantenuta il più possibilmente costante. L'assorbimento fu fatto in due apparecchi, l'uno di 100, e l'altro di 50 cmc.

La lettura dei risultati, seguìta a brevi intervalli di tempo, fu prolungata per 24 ore.

Dalla tabella II^a^ si rileva come un certo grado di assorbimento esista per i due gas esaminati e per la miscela che forma l'aria alveolare, ma in proporzioni diverse, essendo maggiore per la CO_2 (cmc. 0.6 dopo 10'), che per l'aria alveolare (cmc. 0.3 dopo 10') ed anche minore per l'O, (cmc. 0.2 dopo 10'). Ciò si spiega rammentando che ogni gas ha per un determinato liquido un coefficiente di assorbimento, e che, in una miscela gassosa, l'assorbimento è simultaneo per tutti i gas, secondo un volume direttamente proporzionale al rispettivo coefficiente. Nel caso speciale, essendo la solubilità in un volume

di H_2O distillata a 0° e 760 Hg, maggiore per la CO_2 (1.797), che per l'O (0.041), si spiega la maggiore intensità dell'assorbimento della prima. D'altra parte, la composizione dell'aria alveolare risultando del 5.6 % di CO_2 (40 mm. Hg), e del 14.6 % di O (104 mm. Hg), i valori del suo assorbimento restano intermedi fra quelli dei due gas puri.

Si tratta però sempre di volumi trascurabili: i sali, incapaci di combinarsi con i gas, sciolti nell'acqua, ne abbassano la solubilità. Anzi l'abbassamento è tanto maggiore, quanto maggiore è il volume dei gas disciolti.

TABELLA II.

Durata della osservazione	CO_2					Aria alveolare					O_2				
	Apparecchio a				T° C.	Apparecchio a				T° C.	Apparecchio a				T° C.
	100 cc.		50 cc.			100 cc.		50 cc.			100 cc.		50 cc.		
Quantità del Gas	100	0	50	0	12	100	0	49.9	0	11,5	100	0	49,95	0	11
dopo 1 m'	100	0	50	0	»	100	0	49,9	0	»	100	0	49,95	0	»
» 2 m'	99,9	0,1	49,95	0.1	»	99,9	0,1	49.9	0	»	100	0	49,95	0	»
» 3 m'	99,8	0,2	49,9	0,2	»	99,9	0,1	49.85	0,1	»	99,9	0,1	49.9	0,1	»
» 4 m'	99,7	0,3	49,9	0,2	»	99,9	0,1	49.85	0,1	»	99,9	0,1	49,9	0,1	»
» 5 m'	99,6	0,4	49,8	0,4	»	99,8	0,2	49,85	0,1	»	99,9	0,1	49,9	0,1	»
» 10 m	99,4	0,6	49,7	0,6	»	99,7	0,3	49.8	0,2	»	99,8	0,2	49,85	0,2	»
» 15 m'	99,2	0,8	49,6	0,8	»	99,6	0,4	49,75	0,3	»	99,8	0,2	49,8	0,3	»
» 30 m'	98,9	1,1	49,4	1,1	»	99,6	0,4	49,7	0,4	»	99,7	0,3	49,8	0,3	»
» 1 ora	98,4	1,6	49,2	1,6	11,5	99,4	0,6	49,6	0,6	»	99,7	0,3	49,75	0,4	»
» 2 ore	98,2	1,8	49,1	1,8	11	99,3	0,7	49,55	0,7	»	99,6	0,4	49,75	0,4	»
» 3 »	98,1	1,9	49.5	1 9	»	99,2	0,8	49,5'	0,8	»	99,6	0,4	49,75	0,4	»
» 6 »	97,9	2,1	49	2	10,5	99	1	49,4	1	11	99,5	0,5	49,7	0,5	11,5
» 12 »	97,6	2,4	48,8	2,4	»	99	1	49,35	1,1	»	99,4	0,6	49,65	0,6	12
» 24 »	97,6	2,4	48,7	2,6	11	98,7	1,3	49.25	1,3	11,5	99,2	0,8	49,55	0,8	11

Dunque realmente, *secondo il principio esposto da Villavecchia, la soluzione satura di cloruro sodico, si comporta, rispetto ai gas dell'aria alveolare, come il mercurio. I minimi assorbimenti, per i dati clinici, sono trascurabili.*

2° quesito: La preliminare ebollizione della soluzione satura di cloruro sodico è necessaria? Il grado di purezza dell'acqua e del cloruro sodico, e infine l'età della soluzione hanno importanza per l'assorbimento?

I dati, che sono riportati nelle colonne 1-5 della tabella III, dimostrano che avviene pressochè l'identico assorbimento — rispettivamente di O e di aria alveolare — nei primi tempi di osservazione, tanto con soluzioni di Na Cl sature a freddo e preparate di recente o da una settimana, quanto con soluzioni previamente saturate a temperatura di ebollizione e poi raffreddate.

Le ultime tre colonne della tabella, mostrano i risultati conseguiti adoperando nella preparazione Na Cl chimicamente puro e acqua distillata, Na Cl

del commercio e H_2O distillata, Na Cl del commercio e acqua *fontis*. I volumi assorbiti, quasi raddoppiati con l'uso di Na Cl del commercio e quadruplicati con quello di Na Cl del commercio in acqua *fontis, dimostrano che la purezza della soluzione ha grande importanza*. Inoltre, con sostanze non pure, al momento del contatto fra liscivia e soluzione satura si formano precipitati. *Invece la preliminare ebollizione della soluzione satura di Na Cl potrebbe anche sopprimersi.*

3° quesito: Quale importanza si deve attribuire alla lunga permanenza dell'aria alveolare nel pallone prima della determinazione?

TABELLA III.

Durata della osservazione	Soluzione pura, satura a freddo								Soluzioni sature a caldo (aria alveolare)					
	recente				da una settimana									
	O_2		Aria alveolare		O_2		Aria alveolare		Na Cl puro + H_2O dist.		Na Cl comune + H_2O dist.		Na Cl comune + H_2O fontis	
	cc.	T° c.	cc.	T° c.	cc.	T° c.	cc.	T° c.	cc.	T_0 c.	cc.	T° c.	cc.	T° c.
Punto di partenza	0	11	0	11,5	0	11	0	12	0	11	0	11	0	11,5
dopo 1 m'	0	»	0	»	0	»	0	»	0	»	0,1	»	0,3	»
» 2 m'	0	»	0,1	»	0	»	0,05	»	0,05	»	0,2	»	0.5	»
» 3 m'	0,1	»	0,1	»	0	»	0,05	»	0,1	»	0,3	»	0,7	»
» 4 m'	0,1	»	0,1	»	0,05	»	0,1	»	0,1	»	0,5	»	0,8	»
» 5 m'	0.1	»	0,2	»	0,1	»	0.1	»	0,1	»	0,6	»	1	»
» 10 m'	0,2	»	0,3	»	0,1	»	0,3	»	0,3	»	0,8	»	1,3	»
» 15 m'	0,2	»	0,4	»	0,2	11,5	0,3	»	0,3	»	0,9	»	1,5	»
» 30 m'	0,3	»	0,4	»	0,3	»	0,4	»	0,5	»	0,9	»	1,8	»
» 1 ora	0,3	»	0,6	»	0,3	»	0,7	»	0,6	»	1,1	»	2,1	»
» 2 ore	0,4	»	0,7	»	0,4	»	0,8	»	0,7	»	1,4	»	2,2	»
» 3 »	0,4	»	0,8	»	0,4	»	0,9	»	0,7	»	1,4	10,5	2,2	»
» 6 »	0,5	11,5	1	11	0,5	»	1,2	»	0,7	10 5	1,4	»	2,3	»
» 12 »	0.6	12	1	»	0,6	11	1,3	11,5	0,6	10	1.3	10	2,4	»
» 24 »	0.8	11	1,3	11,5	0,4	»	1,2	»	0,6	11	1,3	10,5	2,6	»

A tal riguardo, in un nefrotomizzato, e in un individuo affetto da prostatismo, ottenni, subito dopo il prelevamento, percentuali rispettive di cmc. 4,2 e 2.9, mentre, dopo sei ore di permanenza nel pallone, i valori risultarono rispettivamente del 4.5 % e del 3.1 %. Analogamente, in un altro infermo la CO_2 risultò del 3.2 %, poco dopo il prelevamento, e 3.7 % dopo 12 ore.

Questo si spiega considerando che attraverso le pareti del pallone avvengono fenomeni di osmosi, per cui i gas più leggeri lentamente si riducono.

Dunque, è meglio, eseguito il prelevamento, fare al più presto la determinazione, naturalmente facendo passare quel breve periodo di tempo che è sufficiente e necessario per gli equilibri termici.

4° quesito: Dopo quanto tempo dal termine della caduta della soluzione potassica si devono leggere i risultati?

Anche il tempo trascorso fra la discesa del reattivo e la lettura influisce modicamente sui risultati: avviene infatti un progressivo riassorbimento che dura parecchie ore. Di esso riporto i valori medii ottenuti con diverse determinazioni di controllo, dopo il lento passaggio della liscivia potassica.

Riassorbimento	dopo	5′	cmc.	0.5
»	»	10′	»	0.7
»	»	15′	»	0.7
»	»	30′	»	0.8
»	»	1 ora	»	1
»	»	6 ore	»	1.2
»	»	12 »	»	1.3
»	»	24 »	»	1.3

Dunque, l'assorbimento, iniziatosi subito durante la caduta del reattivo, si va gradatamente accrescendo fino ad arrestarsi dopo 10′. A questo punto è consigliabile di eseguire la lettura, poichè si deve ammettere come completo l'assorbimento della CO_2 da parte della soluzione potassica. Indi verso i 30′, avviene un nuovo e progressivo riassorbimento che non può più attribuirsi

$$CO_2 + 2KOH = K_2CO_3 + H_2O$$

la quale in gran parte è quasi istantanea, ma per contro alla soluzione satura di Na Cl, la quale esplica gradatamente la sua modica attività assorbente sulla miscela gassosa residua, come fu detto a proposito del quesito primo.

Dunque, *il momento più opportuno per la lettura è il 10° minuto circa dopo la caduta della liscivia potassica.*

5° quesito: Agitando l'apparecchio dopo la caduta della soluzione potassica si accresce l'esattezza del metodo?

Una cautela tecnica, riportata nel Trattato del Villavecchia, è quella di agitare l'apparecchio dopo la caduta della liscivia, onde affrettare l'assorbimento. Questo particolare però non mi si è rivelato necessario. Intanto, nel mentre il reattivo scorre lentamente sulle pareti interne dell'ampolla, si può notare, dal risalire del livello del liquido, il rapido procedere dell'assorbimento della CO_2. Se, 10' dopo il lento passaggio della liscivia, si scuote l'apparecchio non si rileva alcuna modificazione dei risultati, il che dimostra che l'assorbimento lungo la grande superficie dell'apparecchio è stato completo. Viceversa, agitando subito dopo il passaggio della liscivia, l'assorbimento è ancora più rapido, ma dopo 10′ di attesa i valori sono uguali a quelli ottenuti lasciando a riposo l'apparecchio. Sicchè mi è parso preferibile non agitare, tanto più che esiste la possibilità, durante lo scuotimento, di errori di origine termica, e più ancora della sfuggita di qualche bolla dell'aria in esame dall'altra branca dell'apparecchio.

Dunque, *lo sbattimento è superfluo.*

***

Per quanto riguarda i *primi risultati,* questi furono ottenuti facendo espirare gl'individui sempre a sufficiente distanza di tempo da fatiche muscolari,

e all'infuori del periodo digestivo, fattori i quali tendono ad elevare il valore della tensione carbonica.

I casi finora studiati, tutti d'indole urologica, sono 46, e possono essere suddivisi in tre gruppi: nefropatie mediche (casi 7, tavola IV), nefropatie chirurgiche (casi 18, tavola V), e prostatismo (casi 21, tavola VI).

In materia di risultati, *il primo quesito è il seguente: sono i valori percentuali della* CO_2 *in armonia con gli esami clinici e di laboratorio fondamentali? E in particolare, esiste una proporzionalità fra la gravità dell'insufficienza e l'ipotensione carbonica?*

TABELLA IV. Nefropatie Mediche

Nº d'ordine	Paziente	Diagnosi	Data	Pressione (Pachon)	Indice di refrazione	Azotemia ‰	Costante di Ambard	Eliminazione ftaleinica	CO_2 % cmc.	OSSERVAZIONI
1	G. P.	nefrite cronica riacutizzata.	10-II-23	Mx 130 Mn 70	—			—	4,1	
2	C. F.	nefropatia in gravidanza.	17-II-23	—	—			—	3,5	
								—	4,1	3 giorni dopo l'interruzione della gravidanza.
3	F. B.	nefrite cronica azotemigena.	12-I-23	Mx 280 Mn 140	1,35161	1,37	0,240	—	2,9	durante un attacco uremico.
			29-I-23	—	1,34841	—	—	—	3,4	dopo un'intensa cura con lattato di sodio.
			24-III 23	—	—	1,04	0,328	—	2,7	durante un altro attacco uremico.
			2-VII-23						3,1	
4	G. T.	nefrite cronica . .		Mx 190 Mn 135	—	1,04	0,290	7% in un'ora	2,9	
5	F. L.	nefrite cronica . .	22-II-23	—	—	—	—	—	3,4	
6	B. L.	nefrite cronica riacutizzata.	14-V-23	—	—	0,31	0,171	—	3,6	
7	A. P.	nefrite cronica . .	8-IV-23	—	—	0,32	0,068	—	4,7	

In tutti i pazienti, in cui gli esami clinici e di laboratorio rivelarono l'integrità della funzione renale, le percentuali della CO_2 non furono in genere minori del 4 % circa, valore questo che anche concordemente ai dati degli altri AA., sembra rappresentare il minimo normale.

Viceversa in tutti i casi di insufficienza renale, l'anidride carbonica dell'aria alveolare risultò abbassata intorno a cmc. 3 %, per ridursi ancora al disotto di questo limite in qualche caso di maggiore gravità.

Così in un individuo con insufficienza renale da nefrite cronica azotemigena (caso 3°, tabella IV), la quale per l'assenza di chetonuria rientra fra le acidosi achetoniche, la percentuale carbonica durante un attacco uremico tipico era nettamente abbassata intorno al 2.9 % e durante un altro attacco era del 2.7 % con valori della *costante* rispettivamente del 0.240 e del 0.328! In seguito alla somministrazione di forti dosi di lattato di sodio si riuscì ad accrescere l'alcalemia e a rialzare il valore della CO_2 alveolare, ma, analo-

TABELLA V.

Nefropatie chirurgiche.

Nº d'ordine	Pa-ziente	Diagnosi	Data	Pressione (Pachon)	Indice di refrazione	Azotemia ‰	Costante di Ambard	Eliminazione ftaleinica	CO_2 % cc.	OSSERVAZIONI
1	M. D.	calcolosi renale ed ureterica. .	9-I-23	M x 110 Mn 50	—	0,59	0,084	—	4,2	concentrazione ureica delle urine 6-8%.
2	A. F.	esclusione del rene D. . . .	15-I-23	M x 130 Mn 90	—	0,47	—	62% in 1 ora (in. end.)	4,2	
3	C. V.	nefrectomia D per tuberc. renale	27-I-23	—	1,34799	—	—	—	4,2	
4	G. L.	» » » »	2-II-23	M x 130 Mn 75	—	0,33	0,083	—	4,1	
5	F. P.	pionefrosi D. pielonefrite S. .	12-II-23	M x 155 Mn 65	—	0 80	0,231	tracce (iniez. endov.)	3	
6	U. G.	» S. » D. .	30-I-23	M x 145 Mn 95	1,35091	0,79-0,76	0,245-0,223	—	2,8	I valori del 'azotemia e della costante segnati a destra sono stati ottenuti in una seconda determinazione. Concentrazione ureica delle urine 6 8‰.
7	R. S.	» D. pielite S. - tabe .	9-III-23	—	—	0,68	0,117	—	3,2	
8	A. B.	Esclusione del rene S. calcolosi del rene D.	22-II-23	M x 185 Mn 125	—	0,43	—	34% in 1 ora (in. end.)	4,9	
			23-II-23	—	—	—	—	—	3,7	24 ore dopo l' intervento con narcosi eterica.
			1-IV-22	—	—	0,52	—	—	—	
			3-IV-23	—	—	—	—	—	4,4	6 ore dopo il 2º intervento - anestesia col M. A. S.
9	L. T.	Pielite e calcolosi renale S. .	13-III-23	—	—	—	—	—	3,3	24 ore dopo l'intervento con narcosi eterica.
			26-III-23	—	—	—	—	—	4,9	
10	G G.	Calcolosi renale S.	13-III-23	—	—	0,64	0,178	—	3,7	
			14-III-23	—	—	—	—	—	3	alcune ore dopo l'intervento con narcosi eterica e M. A. S.
11	L. P.	Calcolosi renale D	14-III-23	—	—	0,47	0,096	—	3,8	
			15-III-23	—	—	—	—	—	3,5	22 ore dopo l'intervento.
12	P. C.	Calcolosi renale bilaterale . .	16-III-23	—	—	—	—	55% in 1 ora (in. end.)	3,4	
13	S. P.	Bacilluria? (o tubercolosi renale bilaterale inizialissima?	27-III-23	—	—	0,28	0,068	—	5,1	
14	A. G.	Tubercolosi renale S. (forma idronefrotica).	27-III-23	—	—	0,35	0,093	—	—	
			7-IV-23	—	1,35049	—	—	—	3,4	3 giorni dopo la nefrectomia.
			2-VII-23	—	—	—	—	—	4,4	
15	I. B.	Pielite S. gravidanza al III mese eredoluetica?	2-V-23	—	—	0,20	0,064	—	3,9	
16	E. L.	Pionefrosi calcolosa S. . . .	2-V-23	—	—	0,30	0,067	—	3,9	
			4 V-23	—	—	—	—	—	2,7	24 ore dopo la nefrectomia S. - narcosi eterica.
			25-V-23	—	—	0,42	0,089	—	3,8	
17	B. M.	Pielite D. gravidanza al IV mese	5-V-23	—	—	0,33	0,060	—	4,1	
18	I. C.	Calcolosi renale S. nefrotomia D.	22-V-23	—	—	0,71	0,185	—	4	

Le indagini cliniche non accompagnate da annotazioni speciali sono state eseguite prima dell'intervento operativo. Ciò valga anche per la seguente tabella.

TABELLA VI. Prostatismo

N. d'ordine	Paziente	Diagnosi	Data	Pressione (Pachon)	Indice di refrazione	Azotemia ‰	Costante di Ambard	CO_2 % cc.	OSSERVAZIONI
1	G. G.	prostatismo - insufficienza aortica	10-I-23	M x 190 Mn 80	1,34982	0,32	—	4,4	operat. in due tempi.
2	P. A.	prostatismo	22-I-23	M x 150 Mn 65	—	0,38	0,180	4,1	
3	F. V.	prostatismo - asma	6-II-23	M x 180 Mn 80	—	0,45	—	3,9	dopo il 1º tempo.
4	A. C.	prostatismo con distensione cicatriziale	28-I-23	M x 180 Mn 75	—	0,74-0,48	—	3,7	la 2ª azotemia fu ricercata una settimana dopo il 1º tempo.
5	G. F.	prostatismo - stenosi pilorica	17-II-23	M x 170 Mn 80	—	0,29	0,076	3,6	
6	U. C.	prostatismo - enfisema polmonare	14-II-23	M x 150 Mn 75	1,34687	0,38	—	3,2	
7	M. P.	prostatismo - nefrite cronicale luetica	25-II-23	M x 160 Mn 75	1,35392	2,42	—	2-1,8	la 2ª tensione fu ricercata dopo qualche giorno. Exitus l'indomani.
8	G. C.	prostatismo - calcolosi vescicale	1-III-23	—	—	0,32	—	4,1	
9	A. S.	prostatismo	8-III-23	M x 200 Mn 100	—	0,72	—	4,1	P. S. delle urine 1009.
			9-III-23	—	—	—	—	3,5	22 ore dopo il 1º tempo.
			18-III-23	—	—	0,56	—	3,8	
			3-IV-23	—	—	—	—	3,5	6 ore dopo il 2º tempo (anestesia col M. A. S).
			10-IV-23	—	1,35460	—	—	3,4	durante un brivido.
10	A. I.	prostatismo	13-III-23	—	—	0,36	0,075	5,1	
11	E. T.	prostatismo	14-III-23	—	—	0,48	—	4,5	
			15-III-23	—	—	—	—	4,4	20 ore dopo il 1º tempo (anestesia locale).
			22-III-23	—	—	—	—	4,4	un giorno prima del 2º tempo.
			23-III-23	—	—	—	—	3,9	qualche ora dopo il 2º tempo (anestesia col M. A. S.).
			10-IV-23	—	—	—	—	4,6	
12	D. F.	prostatismo	15-III-23	—	—	0,37	—	4,5	
13	B. R.	prostatismo	6-IV-23	—	—	0,55	—	4,1	
14	M.	prostatismo	11-IV-23	—	—	0,36	—	4,8	L'ultima percentuale carbonica eseguita il 3-VI-23 tornò a dare il 2,8 % di CO_2. - Due giorni dopo avvenne l'exitus.
15	N. P.	prostatismo	1-V-23	—	—	0,47	—	4,5	
			10-V-23	—	—	—	—	2,8	
			17-V-23	—	—	—	—	3,2	
			22-V-23	—	—	—	—	3	
16	F. M.	prostatismo	23-IV-23	—	—	0,50	—	3,9	
			1-V-23	—	—	—	—	3,3	8 ore dopo il 2º tempo (narcosi eterica).
17	G. F.	prostatismo	10-V-23	M x 230 Mn 90	—	0,37	—	—	
			12-V-23	—	—	—	—	2,1	3 ore dopo la prostatectomia in un tempo - narcosi eterica.
			13-V-23	—	—	—	—	3	
			25-V-23	—	—	—	—	3,5	
			29-V-23	—	—	—	—	4,3	
18	O. B.	prostatismo - diabete	14-V-23	—	—	0,34	0,091	3,5	
19	C.ª G.	prostatismo	19-V-23	M x 160 Mn 85	—	0,45	—	3,7	la tensione è stata ricercata 24 ore dopo il 1º tempo con anestesia locale.
			3-VI-23	—	—	—	—	4	
20	A. C.	Stafilococcemia di origine uretro prostatica - Broncopolmonite ipostatica bilaterale.	14-III-23	—	—	—	—	2,6	exitus.
21	D. M.	Prostatismo - Cancro della vescica.	12-VI-23	—	—	1,68	—	3,3	
			16-VI-23	—	—	—	—	3,1	

gamente alle osservazioni di Poggio (*La Rif. Med.*, anno XXXVII, n. 40, 1° ottobre 1921), non si potè migliorare sostanzialmente il quadro clinico.

Nel caso esposto al n. 5 della tab. VI si trattava invece di un sofferente di prostatismo che prima dell'intervento, in armonia alle buone condizioni generali e agli esami fondamentali della funzione renale, aveva un valore presso che normale della tensione carbonica. Dopo il primo tempo della Freyer però insorsero sintomi di tossiemia urinosa che portarono a un aggravamento dell'infermo e a una forte riduzione del valore della CO_2 alveolare. Altre due determinazioni eseguite a breve distanza di tempo corrispondono esattamente al decorso oscillante dell'intossicazione.

Probabilmente, esiste dunque un nesso tra insufficienza renale e ipotensione carbonica alveolare.

Solo in un prostatico (Tavola VI, n. 6), con valori normali dell'azotemia e della costante, ma fortemente oligurico, si rivelò una ipotensione carbonica. Se però si considera che trattavasi di un individuo con modico enfisema polmonare, e quindi con probabile alterazione della fase ultima espiratoria, appare giustificata la bassa percentuale della CO_2. Così pure, l'indice di refrazione, che normalmente oscilla tra 1.350-1.349, si rivelò abbassato, forse per una modica diluizione del siero, spiegabile con l'oliguria.

Resta ancora il quesito: l'acidosi, in queste insufficienze renali è da attribuirsi ai chetoni, o comunque alla inanizione dei pazienti?

Ai chetoni non parrebbe perchè in nessuno di questi infermi fu rilevata chetonuria.

Alla inanizione forse neppure perchè in parte gli infermi studiati si trovavano in discrete o buone condizioni di nutrizione, alcuni poi senza alcun fenomeno di uremia digestiva.

La possibilità che l'acidosi dipendesse dall'inanizione, si sarebbe potuta sospettare per es. nel paziente al n. 7 della tabella VI. Infatti, trattavasi di un cachettico con vomito e diarrea. E conformemente a una azotemia del 2.42 ‰, una prima determinazione della CO_2 risultò del 2 % e una seconda dell' 1.8 %.

Sembra però più semplice attribuire anche in questo infermo l'acidosi solo e direttamente all'uremia, la quale portò, dopo qualche giorno, all'esito letale. Infatti, tale infermo non era chetonurico, mentre l'acidosi da inanizione è una acidosi chetonurica per eccellenza.

È da porre un ultimo quesito: i valori della CO_2 alveolare subiscono modificazioni in seguito alla anestesia?

Non sembra, esaminando le tabelle V e VI, che l'anestesia locale riesca a modificare la percentuale dell'anidride carbonica. Essa invece è alquanto abbassata durante le prime 24 ore consecutive alla narcosi eterea, e in grado maggiore quanto minore tempo è da questa trascorso (caso 7, tav. VI).

Quanto a questa fugace ipotensione carbonica contribuisca, come sembra molto suggestivo, una passeggera modificazione della funzionalità epatica, quanto contribuiscano gli elementi nervosi del bulbo, i quali, dopo la sospensione della narcosi, cedono con lentezza maggiore degli altri tessuti gli ultimi residui del narcotico, come varii infine con i diversi anestesici lascio per ora indeciso, dovendo tale questione essere oggetto di un mio particolare studio.

CONCLUSIONI.

1. Il principio esposto da Villavecchia, applicato nel nuovo apparecchio, rappresenta un metodo estremamente facile ed esatto per la determinazione della tensione carbonica nell'aria alveolare.

2. Esiste un nesso assai intimo, forse anzi costante fra insufficienza renale e ipotensione carbonica.

Le ricerche sistematiche nel campo urologico, che ora proseguono potranno meglio decidere di tale nesso.

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. A. ZERI

Il calcolo dei fattori estrarenali nella determinazione della costante ureo-secretoria.

per il dott. LUIGI CONDORELLI, assistente.

L'argomento, oggetto del presente mio lavoro, ha occupato tanto gli studiosi in questi ultimi anni, ed è così noto, che sarebbe tempo completamente sprecato rifarne la storia e riassumere tutto ciò che ne è stato scritto in favore o contro. Mi limiterò quindi soltanto a trattare di quelle questioni che è indispensabile esporre per lo svolgimento del lavoro.

La base principale della concezione di Ambard sulla fisiopatologia dei reni è la seguente: la concentrazione di una sostanza nel sangue costituisce il più importante stimolo diuretico per la sostanza stessa. Quindi, normalmente, tra concentrazione di una data sostanza nel sangue e la quantità di questa eliminata con le urine corrono dei rapporti speciali costanti.

L'altro caposaldo della teoria di Ambard è la distinzione fra sostanze con soglia e sostanze senza soglia nei riguardi della secrezione renale: tutte le sostanze escrementizie sono sostanze senza soglia.

Stabiliti questi capisaldi naturalmente furono studiati minutamente i rapporti correnti tra concentrazione nel sangue ed eliminazione urinaria delle diverse sostanze e si venne alla formulazione della notissima costante di Ambard. Questa espressa per l'urea, che è la più facilmente ricercabile tra le sostanze escrementizie del sangue, è la seguente:

$$K = \frac{U_r}{\sqrt{D \sqrt{\frac{C}{25}}}}.$$

Nei soggetti normali il valore di questa costante è 0.07. Ma quando la funzione renale è lesa, aumentando il tasso ureico del sangue e diminuendo la eliminazione dell'urea con le urine, si ha un aumento più o meno cospicuo della costante.

Le concezioni di Ambard suscitarono un grandissimo interesse, e vi fu subito un larghissimo stuolo di entusiasti. Ora però all'entusiasmo, forse smodato, ha fatto seguito una diffidenza forse eccessiva, tanto che la ricerca della costante di Ambard incomincia ad essere abbandonata per lo studio della funzione renale.

Il pregio indiscutibile della concezione di Ambard è quello di avere abbandonato il vecchio concetto di valutazione della funzione renale, consistente nella comparazione tra la concentrazione nel sangue e nell'urina dell'urea. Egli ha invece stabilito la comparazione tra la quantità di urea eliminata con i reni in un dato lasso di tempo e la concentrazione dell'urea nel sangue nello stesso periodo: e qui sta il difetto. Ambard è venuto, per il calcolo della funzione renale a comparare due grandezze di categorie differenti: concentrazione (dell'urea nel sangue) e quantità (dell'urea nell'urina). Quello che invece bisognerebbe comparare è la *quantità di urea offerta al rene in un dato periodo di tempo e la quantità di urea eliminata con le urine nello stesso periodo.* Se la concentrazione dell'urea nel sangue fosse costantemente proporzionale alla quantità di urea offerta al rene nell'unità di tempo, allora solo potrebbe essere esatta la costante di Ambard. Ma noi sappiamo che la quantità di una sostanza sciolta in un liquido è uguale a C (concentrazione $\times$ V (volume del liquido): donde la necessità di calcolare V, il volume di sangue cioè, che attraversa nell'unità di tempo i reni.

Ciò naturalmente è quasi impossibile: il calcolo del volume di sangue che passa attraverso il rene nell'unità di tempo non può essere calcolato che misurando la velocità della corrente sanguigna e la grandezza del letto vasale: cose ambedue impossibili. Non tenendo calcolo della quantità di sangue, che passa nell'unità di tempo attraverso i reni, si comprende come la costante di Ambard sia fortemente influenzata da tutti i fattori estrarenali che influiscono nella circolazione. Un abbassamento della pressione, un aumento della viscosità del sangue, per esempio, determinano una scarsa irrigazione renale e quindi una scarsa eliminazione di urea, malgrado il tasso di questa sostanza sia elevato nel sangue; effetto: elevazione della K di Ambard malgrado che i reni abbiano una funzionalità integra.

Inversamente, una forte ipertensione (così frequente nei nefritici), una diminuzione della viscosità del sangue, facendo aumentare la velocità della corrente sanguigna, aumentano l'irrigazione renale e quindi l'offerta di lavoro al rene. Così può venire nascosto un difetto funzionale del rene non più svelabile con il calcolo della K di Ambard, la quale avrà un valore basso, benchè il rene sia leso nella sua funzionalità.

Ancora delle altre critiche furono mosse alla costante di Ambard, ma meno importanti, e non lesive nella sua essenza. Così si è detto che la K di Ambard perde molto del suo interesse con un'azotemia superiore all'1 ‰. A questa obbiezione si può rispondere che non interessa più calcolare la K, quando si ha un'azotemia che supera 1 ‰. Con un tasso simile di urea i reni sono indubbiamente insufficienti, ed allo scopo della clinica ciò quasi sempre basta.

La osservazione, che fa Macleod che le oscillazioni della costante sono rese piccole dal fatto che D e C sono sotto radice e quindi le loro variazioni poco possono influire sul valore di K, non interessa vitalmente la questione.

Un'altra considerazione, invece, ha grande interesse: insieme all'offerta di lavoro al rene bisogna tenere il debito calcolo dell'offerta di *energia;* il rene, secernendo, esegue un *lavoro* per il quale consuma dell'energia, che naturalmente ritrae da ciò che il sangue gli apporta. Il sangue quindi non deve essere solo considerato come vettore di sostanze escrementizie, che offre al rene per l'eliminazione, ma come apportatore di sostanze energetiche e anzitutto di ossigeno. *Coeteris paribus,* un rene irrigato da sangue poco ricco di ossigeno, secernerà meno di un rene irrigato da sangue molto ricco di ossigeno (Cullis). Anche questa valutazione sfugge alla K di Ambard. Sull'influenza dello stato della circolazione renale sulla K di Ambard ci intratterremo lungamente più oltre.

Si addebita ancora alla K di Ambard di non essere praticabile nei casi di anuria.

Ci risparmiamo tutte le critiche mosse alle vedute di Ambard sulla secrezione renale delle sostanze con soglia. Per ora questo non ci interessa.

Da quanto rapidissimamente abbiamo detto risulta che il difetto principale e quasi inevitabile della K di Ambard consiste nel fatto che non è valutata l'offerta di lavoro al rene, cosa che si può solo conoscere col calcolo della quantità di sangue che attraversa i reni nell'unità di tempo.

Peters ha modificato la costante di Ambard includendo nel calcolo il peso del rene. Tralasciando di vagliare l'esattezza del computo del peso del rene (1), che valore può avere simile correzione? Generalmente la grandezza del rene armonizza con quella dell'organismo, quindi, guardando la questione con criterio di relatività, non possiamo ammettere che sia utile l'introduzione nella formula di simile correzione. Ma poi la correzione di Peters non riguarda la parte più vitale della questione, il fatto dinamico: il calcolo, cioè, dell'offerta di lavoro al rene, l'unico criterio che possa allontanare dalla K l'influenza dei fattori extrarenali.

Peters recentemente ha proposto una nuova formula che dovrebbe nientemeno servire al calcolo della quantità di parenchima renale perduto funzionalmente.

$$X = 100 - \frac{D \sqrt{c} \times 29.2}{P \times U_r^2} \%$$

Come si vede questa formula è figliata da quella di Ambard: essa ne ha tutti i difetti, non si può dire ancora se ne abbia i pregi. Anche qui manca assolutamente qualunque criterio di calcolo dei fattori extrarenali che possono influire sull'offerta di lavoro al rene. Essa poi è molto più pretenziosa della K di Ambard. Il difetto principale della K di Ambard rimane dunque ancora immodificato (2).

(1) PETERS desume il peso del rene negli adulti (dopo 20 anni) moltiplicando la misura in cm. della circonferenza del polso (L) per un fattore p che si ricava, a seconda dell'età del soggetto, in apposite tabelle compilate dal PETERS stesso.

(2) Anche nella formola di costante ureo-secretoria proposta recentemente da VON SLYKE $\left(K = \frac{D}{U_r \times \sqrt{V \times P}} \right)$ persiste il difetto principale della K di Ambard. Si tratta, come si può vedere, di una nuova formola, in cui è soltanto un cambiamento di posto degli stessi fattori che compongono la formola di Ambard.

In questo mio lavoro tento di eliminare il difetto principale della costante di Ambard: spoglia di tale difetto la K di Ambard conserverebbe in clinica un posto di prim'ordine accanto alle altre due principali prove funzionali dei reni: la prova della diluizione e la prova della concentrazione.

Abbiamo già detto che, per avere un ragguaglio sul potere secernente del rene verso una data sostanza, sarebbe necessario calcolare la quantità di questa sostanza apportata al rene col sangue nell'unità di tempo, e la quantità di essa eliminata con le urine nello stesso periodo. Per calcolare il primo fattore bisogna conoscere due elementi: la concentrazione della sostanza (C) e il volume di sangue che attraversa il rene nell'unità di tempo (V). Il primo elemento è facilmente valutabile ed è quello che si trova nella K di Ambard. La difficoltà sta invece nel calcolo del secondo elemento. La valutazione diretta non è possibile, bisogna quindi cercare un mezzo di valutazione indiretta. Consideriamo, per eseguire comodamente il ragionamento, il letto circolatorio renale come un tubo unico di determinata lunghezza (l) e di determinato diametro (d).

La quantità (q) di liquido che fluisce attraverso il tubo è uguale al prodotto della velocità del liquido (v) per il tempo (t): $q = v\,t$. Se facciamo $t = 1$ avremo $q = v$. L'incognita quindi diventa v. Ora, secondo la legge di Poiseulle, $v = \frac{1}{vs}\frac{d^4}{l} \cdot h$. Dove vs è la viscosità del liquido ed h la pressione del liquido stesso.

Per il calcolo quindi della quantità di sangue che attraversa il rene in un dato periodo, siccome la viscosità e la pressione sono facilmente calcolábili, sarebbe necessario conoscere gli altri due fattori, l (lunghezza) e d (diametro), cioè le dimensioni dei vasi.

Come risolvere questo lato della questione?

Un restringimento del letto vascolare può essere un fatto permanente o un fatto transitorio. Il fatto permanente a sua volta o è dovuto a lesione organica (arteriosclerosi, sclerosi fibrosa) o ad uno spasmo cronico (ipertonia semplice); ma nell'un caso e nell'altro la funzione renale è lesa per una causa *intrinseca* del rene e non per un fattore *estrarenale*, che è quello che noi dobbiamo eliminare.

Quando lo spasmo o la dilatazione del letto vascolare è transitoria, la cosa cambia aspetto: questo costituisce un vero fattore *estrarenale* che può indurre in errore. Ma ci sono dei mezzi per eliminare questo inconveniente. Anzitutto il fatto è transitorio: quindi due o tre determinazioni, fatte in epoche differenti, non possono essere inficiate dallo stesso errore. In secondo luogo si può in certo modo ovviare alle cause che possono apportare una modificazione transitoria del letto vasale renale durante la determinazione della costante. Per es.: durante la digestione, per l'iperemia degli organi addominali si ha una relativa iperemia dei reni: si determina la K la mattina a digiuno. Il lavoro muscolare, facendo affluire il sangue alle masse muscolari, diminuisce l'irrorazione renale: si determina la K su ammalati tenuti a letto; ecc., ecc. Prendendo le precauzioni possibili, con una tecnica rigorosa, ripetendo due o tre volte il calcolo della costante, questi errori si possono ridurre a trascurabilissima cosa.

Se noi, dunque, introduciamo nella formula della costante il calcolo della pressione sanguigna e della viscosità del sangue (due dei più importanti fattori estrarenali che possono influire sulla circolazione renale) abbiamo indirettamente messo in calcolo la quantità di sangue che per l'unità di tempo attraversa i reni — astrazion facendo del diametro dei vasi —. Ma le modificazioni indotte dalle variazioni del letto vascolare, se sono transitorie, si possono ovviare con gli accorgimenti di tecnica su accennati; se sono permanenti, non costituiscono più un fattore *estrarenale*, ma una causa di minorata funzionalità renale *intrinseca*, residente, cioè, *permanentemente* nel sistema vascolare renale. Quando noi otteniamo, per esempio, una costante elevata, quello che ci interessa sapere è se questa elevazione non sia dovuta ad una causa circolatoria estrarenale: noi dobbiamo vagliare se non è attribuibile ad una diminuzione di pressione sanguigna (debolezza cardiaca), o ad un aumento di viscosità del sangue (perdite estrarenali di liquidi, per es.); se l'innalzamento della K non è dovuto a queste cause, e si tratta invece di una diminuzione permanente dell'estensione del letto vascolare renale, non è lo stesso, per es., che dimostrare l'esistenza di una glomerulo nefrite?

Eliminando le cause perturbatrici dei fattori estrarenali *costituiti dalla pressione e dalla viscosità sanguigna e dalle temporanee e funzionali variazioni del letto vascolare renale*, un aumento *permanente* della K *ureo-secretoria* non può essere dovuta che o ad un *disturbo della funzione secretrice degli epiteli renali*, o ad una *alterazione patologica della circolazione renale* (glomerulo-nefrite, ipertonia semplice, sclerosi maligne) ambidue fattori essenzialmente renali.

Stabilito il principio non mi è riuscito difficile introdurre nel calcolo le correzioni dovute alla Q di sangue che passa per i reni nell'unità di tempo:

$$Q = \frac{1}{vs} \cdot \frac{d^4}{l} \cdot h .$$

Siccome a noi interessa il valore relativo e non assoluto, così nella formula a $\frac{1}{vs}$ ho sostituito $5\,\frac{1}{vs}$, in cui 5 è il numero fisso uguale alla viscosità normale: normalmente, quindi, $\frac{5}{vs} = 1$. Ad h, nella formula, ho sostituito $\frac{h}{145}$ in cui 145 è un numero fisso uguale al valore normale della pressione al Pachon (per gli adulti): fisiologicamente quindi $\frac{h}{145} = 1$.

La formula quindi diviene: $Q = \frac{5}{vs} \cdot \frac{d^4}{l} \cdot \frac{h}{145}$.

Abbiamo su esposte le ragioni per cui nel caso nostro si può togliere dal calcolo l'incognita $\frac{d^4}{l}$: nella sua più semplice espressione avremo quindi la seguente formula: $Q = \frac{5}{vs}\,\frac{h}{145}$ (1).

Ora la costante ureo-secretoria ideale sarebbe

$$K' = \frac{q}{\sqrt{D\sqrt{\frac{c}{25}}}} .$$

in cui al posto della semplice concentrazione dell'urea nel sangue fosse posta la quantità di urea (q) offerta al rene nell'unità di tempo. Ma siccome $q = Ur\ Q$ (*) noi possiamo scrivere:

$$K' = \frac{U_r\ Q}{\sqrt{D\sqrt{\frac{c}{25}}}}$$

Se noi ora confrontiamo questa formula con quella di Ambard:

$$K' = \frac{U_r}{\sqrt{D\sqrt{\frac{c}{25}}}}$$

troviamo che $K' = K\ Q$ (4).

Se sostituiamo a Q il suo valore avremo:

$$K' = K \frac{5}{vs} \frac{d^4}{l} \frac{h}{145}$$

ma per la (1) abbiamo $K' = K \frac{5}{vs} \frac{h}{145}$ (5)
sostituendo a K il suo valore avremo:

$$K' = \frac{U_r}{\sqrt{D\sqrt{\frac{c}{25}}}} \frac{5\ h}{v\ 145} \quad (7).$$

Q, normalmente, quando $v\ s = 5$ e $h = 145$, è uguale ad *1*, e quindi $K = K'$. Ma quando aumenta h e diminuisce $v\ s$, viene ad esservi per ragioni estrarenali un aumento di offerta di lavoro al rene. Se un impedimento circolatorio intrinseco del rene, o un disturbo secretorio dell'epitelio renale non interviene, il rene risponde con una più forte eliminazione di urea; in questo caso all'aumento di Q corrisponde una diminuzione di K, ma K' rimane normale. Ma se un'alterazione circolatoria o secretoria impedisce l'abbassarsi di K, si avrà un K' elevato, che dimostrerà un'alterazione della funzione renale non messa in evidenza da K.

Il ragionamento inverso si può fare per la diminuzione della pressione e l'aumento della viscosità.

La formula (7)

$$K' = \frac{U_r}{\sqrt{D\sqrt{\frac{c}{25}}}} \frac{5\ h}{v\ 145}$$

dunque è quella che permette di tenere conto dei più importanti fattori estrarenali perturbatori della funzionalità renale, ed è quella che ci permette *teoricamente* di approssimarci con maggiore esattezza alla valutazione reale dello stato funzionale dei reni.

Vediamo ora come essa in pratica corrisponda.

(*) Ur = tasso dell'urea nel sangue; Q = quantità di sangue apportata al rene nella unità di tempo.

TECNICA.

È necessario intrattenersi brevemente sulla tecnica.

Anzitutto l'ammalato deve stare a letto in stanza a temperatura di 15°-18°. La mattina il malato si lascia a digiuno: mezz'ora prima dell'inizio dell'esperimento si fa bere un bicchiere di acqua. Passata mezz'ora si fa vuotare completamente la vescica e dopo 30' si fa il prelevamento del sangue. Io eseguo sempre la puntura del dito con un ago di Fränche: si ricavano agevolmente 2-2 ½ cmc. di sangue che si raccolgono in una provettina, in cui si è precedentemente messo qualche cristallino di citrato sodico per impedire la coagulazione del sangue; poi si preleva una goccia di sangue con gli appositi tubicini capillari per eseguire la determinazione della viscosità con il viscosimetro di Hess. Subito dopo si prende con il Pachon la pressione.

Trascorsi 60' dall'inizio dell'esperienza si fa vuotare la vescica e si prende l'urina.

La determinazione dell'urea sul sangue *arterioso* ottenuto con la puntura del polpastrello si esegue con il mio apparecchio (1). Si misurano esattissimamente 2 cmc. di sangue che si mescolano con altrettanta soluzione di acido tricloroacetico al 20 % in un tubo di centrifuga; si agita molto bene ed energicamente e si mette a centrifugare in una potente centrifuga elettrica: si ricavano per decantazione più di 2 cmc. di liquido *assolutamente* limpido (acqua di roccia) che è più che sufficiente per la determinazione con il mio apparecchio. I valori ottenuti sono per *litro di sangue arterioso*. Ciò è quasi necessario per l'esattezza della costante, in quanto se noi vogliamo sapere l'offerta di urea al rene, dobbiamo o riferirci al contenuto in urea del sangue totale (non del siero o del plasma) arterioso (non venoso). Oltre alle comodità e alla maggiore esattezza, questa mia tecnica presenta il vantaggio di non impressionare assolutamente i malati (per quanto pusillanimi essi siano, una puntura al dito non produce impressione alcuna): si toglie così un'altra causa che potrebbe, apportando delle modificazioni circolatorie transitorie, influire dannosamente sull'esattezza della costante.

È inutile intrattenersi sulla determinazione dell'urea nell'urina che si fa sempre col metodo dell'ipobromito. Consiglio vivamente di adoperare ipobromito freschissimo e sempre di una formula e ciò specialmente per il sangue. Io ho avuto sempre a lodarmi della seguente formula:

Sol. di soda caustica al 20 %	cmc.	25
Acqua distillata	»	75
Bromo	»	1

Eseguendo costantemente questa tecnica credo che le principali cause di errore vengano ad essere evitate.

(1) CONDORELLI. Policlinico, Sez. Pratica, 1922.

LA NUOVA COSTANTE UREO-SECRETORIA IN SOGGETTI NORMALI E PATOLOGICI.

Nei soggetti normali la nuova costante ureo-secretoria dà risultati pressochè simili alla costante di Ambard. Infatti se $vs = 5$ e $h = 145$, $\frac{5\ h}{v\,s\ 145} = 1.$ quindi siccome $K' = K\ \frac{5\ h}{v\ 145}$ si avrà $K' = K$.

Generalmente però accade che la pressione è inferiore a 145, ne viene di conseguenza che il K' diviene un poco inferiore al K, ma in tali casi accade non infrequentemente che v sia un po' meno di 5 e allora il valore di K rimane immutato. Nei soggetti normali non mi è mai accaduto di rilevare notevoli differenze tra K e K'.

Porto alcuni esempi (1):

I. Soggetto normale. — Urea nel sangue: gr. 0.32 ‰; Debito: gr. 28; Concentrazione: gr. 19 ‰; $PMx = 130$; $vs = 4.3$; $K = 0.07$;

$$K' = 0{,}07\ \frac{130\ .\ 5}{145\ .\ 4{,}3} = 0{,}07\ .$$

II. Soggetto normale. — $Ur = 0.29$ ‰; $C = 16.653$ ‰; $D = 24.30$; $K = 0.065$; $PMx = 140$; $vs = 4.7$;

$$K' = 0{,}065\ \frac{140\ .\ 5}{145\ .\ 4{,}7} = 0{,}06\ .$$

Qualche volta in soggetti a rene perfettamente integro può aversi un lieve aumento della costante di Ambard che però con il calcolo dei fattori estrarenali nella nuova costante viene a scomparire.

Ecco alcuni esempi:

Sebastiani Reginaldo. — Peritonite tubercolare. Reni perfettamente integri. Nulla di patologico nelle urine, prove della diluizione e della concentrazione positive.

$Ur =$ gr. 0.3084 ‰; $C =$ gr. 15.372 ‰; $D =$ gr. 20.291; $PMx = 105$; $V = 5.2$; $K = 0.085$;

$$K' = 0{,}085\ \frac{105\ .\ 5}{145\ .\ 5{,}2} = 0{,}060\ .$$

Petani Laura. — Epato-spleno-megalia (morbo di Banti?). Reni perfettamente integri (nulla di patologico nelle urine; prove della diluizione e della concentrazione positive).

$Ur =$ gr. 0.44 ‰; $C =$ gr. 12.81 ‰; $D =$ gr. 24.025; $K = 0.107$; PMx 120; $vs = 5.2$;

$$K' = 0{,}107\ \frac{120\ .\ 5}{150\ .\ 5{,}2} = 0{,}073.$$

In questo caso si dimostra chiaramente come il lieve innalzamento della K ureosecretoria era dovuta all'abbassamento della pressione sanguigna, non com-

---

(1) Abbreviazioni: Ur = tasso dell'urea nel sangue. D = debito ureico. C = concentrazione dell'urea nell'urina. vs = viscosità del sangue. PMx = pressione massima arteriosa (PACHON). K = costante di AMBARD. K' = nuova costante.

pensato dalla diminuzione della viscosità. Ma la cosa acquista maggiore interesse dove può sorgere il dubbio della probabile esistenza di una lesione renale. Posso addurre qualche esempio.

Caromani Aldo. — Tifo addominale al 3° settenario. Tracce di albumina nelle urine e rarissimi cilindri granulosi.

Ur = gr. 0.43 ‰ ; C = gr. 21.777 ‰ ; D = gr. 7.121 ; K = 0.14 ; vs = 5.7 ; PMx 110 ;

$$K' = 0.14 \frac{110 \,.\, 5}{145 \,.\, 5.7} = 0{,}10 \,.$$

Il notevole aumento della costante di Ambard in questo caso era dovuto all'abbassamento della pressione sanguigna e non ad una lesione del rene. Il paziente guarì perfettamente e nulla di patologico residuò all'apparato renale.

Mircoli Annunziata. — Reumatismo articolare acuto; insufficienza mitralica; traccia di albumina nelle urine.

Ur = gr. 0.390 ‰ ; C = gr. 23.696 ‰ ; D = gr. 5.687 ; K = 0.16 ; vs = 5.6 ; PMx 105

$$K' = 0.16 \frac{105 \,.\, 5}{145 \,.\, 5.6} = 0{,}10 \,.$$

In questo caso la K di Ambard poteva fare ammettere una lesione renale più seria che non una lievissima stasi senza conseguenze per la funzione renale. La nuova costante con il calcolo dei fattori estrarenali dimostrò invece un valore normale. In seguito, cessato il periodo acuto del reumatismo ed essendosi la paziente completamente ricompensata, la funzione renale saggiata con la prova della diluizione e della concentrazione si dimostrò normale. La ricerca della costante secretoria diede i seguenti risultati:

Ur = gr. 0.294 ‰ ; C = 23.058 ‰ ; D = gr. 9.425 ; K = 0.10 ; PMx 125 ; vs = 5.2 ;

$$K' = 0.10 \frac{125 \,.\, 5}{145 \,.\, 5.2} = 0{,}08 \,.$$

La costante ureo-secretoria in questa seconda prova è ritornata nei limiti quasi normali, e ciò in seguito all'aumento della pressione sanguigna ed alla lieve diminuzione della viscosità.

È anche interessante il seguente caso (Scannavini Tullio). — Si tratta di un giovinetto che è stato affetto da scarlattina circa un mese avanti all'ingresso all'Istituto. Nelle urine presenta lievi tracce di albumina e qualche cilindro ialo-granuloso.

Ur = gr. 0.33 ‰ ; C = gr. 16.653 ‰ ; D = gr. 9.992 ; K = 0.117 ; vs = 4.7 ; PMx 120 ;

$$K' = 0.117 \frac{120 \,.\, 5}{145 \,.\, 5.2} = 0{,}093 \,.$$

La costante di Ambard risultava piuttosto elevata. La costante col calcolo dei fattori estrarenali era ricondotta ad una cifra vicina alla normale.

La mancanza di aumento di pressione sanguigna (vi era anzi diminuzione), la positività delle prove di concentrazione e di diluizione fecero fare diagnosi di esiti di glomerulo-nefrite a focolai. La K di Ambard in questo caso, se non fosse stata debitamente corretta avrebbe confuso le idee invece di chiarirle.

In un altro ammalato di pielite ascendente destra, consecutiva a cistite gonococcica (Bertogli Vittorio), sorgeva il dubbio se i reni erano compromessi o no. La costante di Ambard dava i seguenti risultati:

Ur = gr. 0.436 ‰; C = gr. 8.96 ‰; D = 19.89; vs = 5; K = 0.12; PMx 115;

$$K' = 0{,}12 \frac{115 \cdot 5}{145 \cdot 5} = 0.09 .$$

La costante di Ambard avrebbe parlato per un impegno dei reni: la nuova costante invece diede una cifra quasi normale: i dati di quest'ultima coincidevano perfettamente con i risultati completamente positivi della prova della concentrazione e della prova della diluizione e con lo stato generale del paziente.

In un paziente (Caramazza Crescenzio) affetto da cirrosi atrofica di Laennec, con lieve quantità di albumina nelle urine, si trattava di stabilire, cosa molto importante per il prognostico, lo stato di funzionalità dei reni. La costante ureo-secretoria dava i seguenti risultati:

Ur = gr. 0.41 ‰; C = 19.212 ‰; D = 16.138 ‰; K = 0.11; PMx 115; vs = 4.8;

$$K' = 0{,}11 \frac{115 \cdot 5}{145 \cdot 4{,}8} = 0.09 .$$

Anche in questo caso le altre prove della funzionalità renale concordemente dimostrarono un rene funzionalmente integro, come faceva supporre il calcolo della costante ureo-secretoria modificata.

Anche nel seguente caso risulta benissimo la superiorità della nuova costante ureo-secretoria. Si tratta di un caso di idronefrosi destra (Andreoni Serafino), in cui sul principio non si poteva escludere una tubercolosi renale.

Il cateterismo ureterale, praticato in Clinica chirurgica, dimostrava una lesione del rene di destra. La ricerca della K di Ambard per lo studio della funzione dell'altro rene dava i seguenti risultati:

Ur = gr. 0.56 ‰; C = gr. 16.012 ‰; D = gr. 19.374; K = 0.14.

Sembrava dunque che anche l'altro rene dovesse essere compromesso: applicando la correzione però si ebbe:

vs = 5.7; PMx 110;

$$K' = 0{,}14 \frac{110 \cdot 5}{145 \cdot 5{,}7} = 0{,}09 .$$

In seguito, con le accurate ricerche eseguite in Clinica Chirurgica, si stabilì trattarsi di idronefrosi destra, e l'altro rene era sicuramente indenne (1).

(1) L'ammalato è stato operato con esito felicissimo dal prof. ALESSANDRI.

Come ben si comprende, grande importanza assume l'applicazione della correzione dei fattori estrarenali nel calcolo della costante ureo-secretoria per lo studio dei cosidetti cardio-renali. Spesso non si riesce a discriminare quanto i fatti di ritenzione siano da addebitarsi ad una turba circolatoria e quanto invece ad una lesione vera e propria della funzionalità renale. Come funzionerebbe il rene se non esistessero delle turbe circolatorie? I fatti di ritenzione sono dovuti ad una insufficienza funzionale del rene o tutto dipende da una stasi nel territorio renale?

Queste domande noi continuamente ci rivolgiamo per poter fare un *basato prognostico* e dettare un'adatta cura. Possiamo noi con l'applicazione della nostra costante rispondere a tali quesiti? Bisogna distinguere. Il parallelismo tra offerta di lavoro al rene e secrezione renale esiste fino ad un certo limite; ma quando la circolazione renale si affievolisce al punto da determinare dei disturbi nella nutrizione e nella respirazione degli elementi renali, allora tale parallelismo viene a mancare. Esperienze sugli animali dimostrano che la diuresi cessa completamente molto prima che sia completamente sospesa la circolazione renale (Starling e Cushing). Inoltre ha importanza massima (come prima abbiamo ricordato) la quantità di ossigeno apportata al rene. Ora nei cardiopatici non solo bisogna considerare la diminuzione di apporto al rene di *materiale da eliminare* (urea, sost. escrementizie in genere, ecc.) ma inoltre l'apporto sufficiente o meno di ossigeno e di sostanze nutritive. Fino a tanto che la turba circolatoria non è così grave da arrecare danno alla nutrizione degli elementi renali (e quindi alla loro funzione), permarrà il parallelismo tra offerta di lavoro e secrezione renale, e l'applicazione della nostra formula ci darà l'entità della lesione renale.

Quando per i fatti asfittici la funzione degli elementi renali viene a soffrire il rapporto tra offerta di lavoro e secrezione è rotto. Malgrado il calcolo dei fattori estrarenali noi troveremo una costante ureo-secretoria, che ci dimostrerà il danno *reale apportato dalla turba circolatoria alla nutrizione ed alla funzionalità dei reni.* Queste turbe generalmente sono transitorie e scompaiono con il ripristinarsi dell'equilibrio circolatorio. In tali casi dunque la costante non ci fornisce un dato per potere *giudicare dell'entità della lesione renale preesistente, ma ci dà il mezzo di valutare il danno apportato alla funzione renale* (per alterazioni nutritive) *dalla turba circolatoria.*

Adduco alcuni esempi molto dimostrativi.

Innocenzi Giuseppina. — Si tratta di una mitralica, miocarditica con probabile sinechia pericardica, in piena asistolia: edemi diffusi, grossissimo fegato da stasi, versamento nella cavità pleurica di destra. Nelle urine tracce di albumina, qualche cilindro ialo-granuloso, rare emazie. Si comprende che si tratta di un rene da stasi. Il calcolo della costante dà:

Ur = gr. 0.488 ‰; C = gr. 9.867 ‰; D = gr. 7.081; PMx 115; vs = 4.5; K = 0.41;

$$K' = 0{,}41 \cdot \frac{115 \,.\, 5}{145 \,.\, 4{,}5} = 0{,}37 \,.$$

Come si vede la K era elevatissima (0.41); applicando il calcolo dei fattori estrarenali la costante scese a 0.37. Si trattava dunque di una grave lesione

renale? In questo caso non vi era dubbio che si trattasse di un rene da stasi, non vi era dunque una grave lesione *anatomica* renale, ma una grave lesione *funzionale*, dovuta all'asfissia degli elementi renali. Infatti, avendo ripetuto la ricerca della costante ureo-secretoria dopo avuto il ricompenso della paziente, si sono ottenuti i seguenti risultati, che dimostrano un rene abbastanza bene funzionante:

Ur = gr. 0.35 ‰; C = gr. 24.372 ‰; D = gr. 7.081; K = 0.09; vs = 4.6; PMx 120;

$$K' = 0{,}09 \frac{120 \ . \ 5}{145 \ . \ 4.6} = 0{,}08 \ .$$

In un altro caso (Loffarelli Natalina) si trattava di una giovinetta con versamento pleurico bilaterale e malaria cronica. Era notevole l'ingorgo delle giugulari e la cianosi. La paziente era fortemente oligurica: tracce di albumina nelle urine, qualche cilindro granuloso, rare emazie.

La ricerca della costante ureo-secretoria diede i seguenti risultati:

Ur = gr. 0.51 ‰; C = gr. 17.934 ‰; D = gr. 6.635; K = 0.21; vs = 5.3; PMx 105;

$$K' = 0{,}21 \frac{105 \ . \ 5}{145 \ . \ 5{,}3} = 0{,}14 \ .$$

La costante discese fortemente dopo l'applicazione del calcolo dei fattori estrarenali, ma rimase sempre alquanto elevata perchè evidentemente l'insufficiente apporto di ossigeno (per turbe nell'apparato circolatorio e respiratorio) danneggiava la funzione renale. La prova della diluizione in questo caso fu *negativa* malgrado si cercasse di tenere conto anche qui dei fattori estrarenali. Di 1000 cmc. di acqua ingeriti la mattina a digiuno in 4 ore e mezzo non ne furono eliminati che 310 cmc.; questa mancata eliminazione si accompagnava a modica idremia rilevata dalla conta dei globuli rossi, prima e durante la prova (prima 4,100,000; durante la prova 3,800,000) e dalla diminuzione del tasso del sangue cloruri (prima gr. 5.996 ‰, durante la prova 5.672 ‰).

Riassorbitosi il versamento e ristabilitesi le buone condizioni del circolo, la diuresi divenne abbondante e la costante ureo-secretoria diede un valore di 0.07. Non vi è dubbio, quindi, che l'innalzamento della costante in questo caso era dovuto ad un perturbamento funzionale del rene provocato dall'asfissia degli elementi renali.

Le stesse considerazioni potremmo fare per un caso molto complesso di sindrome di Pick (sinfisi pericardica; cirrosi cardiaca atrofica del fegato?) (Di Domenico Filippo). Nell'urina vi era il 0.30 ‰ di albumina, qualche cilindro granuloso, qualche emazia. La ricerca della costante ureo-secretoria diede i seguenti risultati:

Ur = gr. 0.56 ‰; C = gr. 17.934 ‰; D = gr. 8.608; K = 0.20; vs = 4.3; PMx 110;

$$K' = 0{,}20 \frac{110 \ . \ 5}{145 \ . \ 4{,}3} = 0{,}17 \ .$$

In un altro caso: Silvestri Giovanna: vizio mitralico composto con iposistolia prevalentemente epatica. Nelle urine a peso specifico 1030 vi era il 0.20 ‰

di albumina; qualche cilindro granuloso, dei leucociti, abbondanti urati. La malata era oligurica. La ricerca della costante ureo-secretoria diede i seguenti risultati:

Ur = gr. 0.64 ‰; C = gr. 21.777 ‰; D = gr. 16.917; K = 0.16; PMx 120; vs = 5.3; K' = 0.12.

Anche in questo caso, pur dopo fatta la correzione dei fattori estrarenali, rimane un reale disturbo funzionale dei reni.

Casi come quelli riferiti sono nettamente da distinguersi da un'altra serie di casi, in cui oltre alla cardiopatia coesiste una vera e propria lesione renale indipendente dalla cardiopatia stessa. Una sclerosi renale può naturalmente coesistere benissimo ad un vizio mitralico e bisogna guardarsi di attribuire la presenza delle lievi quantità di albumina nelle urine senz'altro ad un fatto di stasi. Per questo, oltre ai sintomi clinici della nefropatia, serve ottimamente la ricerca della costante ureo-secretoria con la valutazione dei fattori estrarenali.

Porto, per esempio, un caso (Salvati Rosa) di vizio mitralico in cui mancavano i segni dello scompenso cardiaco, mentre nelle urine vi era il 0.5 ‰ di albumina, qualche emazia, rari leucociti, qualche cilindro ialino.

La ricerca della K dava:

Ur = gr. 0.312 ‰; C = gr. 10.888 ‰; D = gr. 14.526; K = 0.10.

Facendo la correzione dei fattori estrarenali si aveva:

vs = 3.3; PMx 170;

$$K' = 0,10 \frac{170 \;.\; 5}{145 \;.\; 3,3} = 0.17 \;.$$

Applicando la formula corretta, in questo caso si mise in evidenza una lesione funzionale del rene, che non era da mettersi in rapporto con i fatti circolatori visto anzi che le condizioni del circolo (pressione e viscosità sanguigna) favorivano anzichè ostacolare la circolazione e la nutrizione renale. La paziente era affetta da glomerulo nefrite cronica, come testimoniavano anche le prove della diluizione e della concentrazione parzialmente negative e l'aumento della pressione.

Le stesse considerazioni si possono fare per questi altri due casi.

Cannello Elda. — Endocardite reumatica, mancano i sintomi di scompenso cardiaco. Nelle urine: albumina gr. 2 ‰, frequenti cilindri granulosi, abbondanti leucociti, rarissime emazie.

Ur = gr. 0.9916 ‰; C = gr. 38.430 ‰; D = gr. 23.058; K = 0.18; vs = 3.3; PMx 130;

$$K' = 0,18 \frac{130 \;.\; 5}{145 \;.\; 3,3} = 0,23 \;.$$

Anche in questo caso evidentemente si trattava di un processo nefritico acuto concomitante all'endocardite. Il disturbo di secrezione renale non poteva essere addebitato a turbe circolatorie, visto che le condizioni circolatorie erano buone.

Evidentissimo è poi il seguente caso. Casini Anita: insufficienza e stenosi mitralica; forte ipertrofia del ventricolo sinistro; retinite albuminurica: mancano gli edemi agli arti inferiori.

Nell'urina: alb. 2 ‰: abbondanti cilindri ialini e ialo-granulosi, frequenti leucociti, qualche rara emazia.

Ur = gr. 0.789; C = gr. 5.124 ‰; D = gr. 20.31; K = 0.27; vs = 5; PMx 200;

$$K' = 0{,}27 \frac{200 \,.\, 5}{145 \,.\, 5} = 0{,}32 \,.$$

In questo caso, anche senza il sussidio delle prove funzionali era facile affermare l'esistenza di una glomerulo nefrite cronica: l'ho voluto citare per far vedere come fossero in perfetto accordo i dati ricavati dalla nuova costante ureo-secretoria con la lesione renale di cui era affetta la paziente.

Nello studio del nefropatico, per avere contezza esatta dell'entità della lesione renale, è assolutamente necessario discriminare i fattori estrarenali. Quasi sempre, nelle forme vascolari, l'innalzamento della pressione ed il frequente abbassamento della viscosità compensano in certo modo il disturbo funzionale del rene, e rendono la costante meno alta di quello che dovrebbe essere se si tenesse il debito conto dei fattori estrarenali.

Adduco qualche esempio:

Sacchetti Natalina. — Glomerulonefrite cronica. Prova della concentrazione negativa; prova della diluizione parzialmente negativa.

Ur = gr. 0.7089 ‰; C = gr. 6.506 ‰; D = gr. 8.196; K = 0.34; PMx 160; vs = 4.3;

$$K' = 0{,}34 \frac{160 \,.\, 5}{145 \,.\, 4{,}3} = 0{,}43 \,.$$

Tavolucci Ada (Clin. Ost., Scheda 2496). — Nefrosi gravidica.

Ur = gr. 0.333; C = gr. 23.058 ‰; D = gr. 5.188; K = 0.14; PMx 140; vs = 3.8;

$$K' = 0{,}14 \frac{140 \,.\, 5}{145 \,.\, 3{,}8} = 0{,}16 \,.$$

Nicolai Vito. — Arteriosclerosi, sclerosi renale arteriosclerotica. Prova della concentrazione negativa; prova della diluizione positiva.

Ur = gr. 0.5874 ‰; C = gr. 16.653 ‰; D = gr. 19.983; K = 0.14; PMx 155; vs = 4.2;

$$K' = 0{,}14 \frac{155 \,.\, 5}{145 \,.\, 4{,}2} = 0{,}17 \,.$$

Colella Mario (anni 6) (1). — Glomerulonefrite acuta. Urine emorragiche. Prova della diluizione negativa; prova della concentrazione negativa.

---

(1) Trattandosi di un bambino è opportuno nella correzione della costante al numero fisso 145 (cifra normale di pressione arteriosa negli adulti al PACHON) sostituire 115. Naturalmente si tratta di cifre convenzionali che è necessario però rimangano invariabili.

Ur = gr. 0.7128 ‰; C = gr. 19.215 ‰; D = gr. 6.0f7; K = 0.28; vs = 4; PMx 135;

$$K' = 0{,}28 \frac{135 . 5}{115 . 4} = 0{,}39 .$$

Zaccagnini Clorinda. — Glomerulo nefrite acuta consecutiva ad angina. Urine fortemente emorragiche.

Lo studio della costante diede:

Ur = gr. 1.11 ‰; C = gr. 20.496 ‰; D = gr. 12.142; K = 0.33; PMx 170; vs = 4.2; K' = 0.40.

La prova della diluizione riesce completamente negativa. La prova della concentrazione è positiva.

Sabatini Maria Angela. — Glomerulo nefrite emorragica; ipertrofia del ventricolo sinistro. Nelle urine albumina 4 ‰; frequenti emazie, cilindri granulosi. Il calcolo della costante ureo-secretoria dà i seguenti risultati:

Ur = gr. 0.97 ‰; C = gr. 16.653 ‰; D = gr. 17.018; K = 0.26; vs = 4.3; PMx 170; K' = 0.34.

In questi casi or ora esposti i fattori estrarenali compensavano in parte il danno funzionale renale, rendendo, con un aumento della pressione ed un abbassamento della viscosità del sangue, più facile la circolazione renale alterata dalla lesione vascolare. La K di Ambard quindi non ci indicava l'intero danno funzionale dei reni, ma solo la parte, diremo così, non compensata, ovvero manifesta. Si può allora pensare che, se il danno funzionale non è grave, e validi sono i mezzi di compensazione, applicando la costante di Ambard non corretta possa non essere svelato il disturbo funzionale del rene: tale disturbo rimarrebbe *latente*. Esso sarebbe solo svelato dall'applicazione del calcolo dei fattori estrarenali.

Alcuni casi illustrano chiaramente questo concetto.

Andreani Federico (a. 62). — Arteriosclerosi diffusa. Nelle urine tracce di albumina, rarissimi cilindri ialini. La prova della diluizione riesce negativa; la prova della concentrazione parzialmente negativa.

Ur = gr. 0.39; C = gr. 10.248 ‰; D = gr. 24.142; K = 0.097; vs = 3.3; PMx 175;

$$K' = 0{,}097 \frac{175 . 5}{145 . 3{,}3} = 0{,}17 .$$

In questo caso il calcolo dei fattori estrarenali mette in evidenza una lesione funzionale del rene non dimostrata dal semplice calcolo della costante di Ambard. La prova della concentrazione negativa e la prova della diluizione non completamente positiva concordano col dimostrare una lesione funzionale del rene.

Pedacchi Crescenzio, a. 47. — Sclerosi renale; ventricolo sinistro fortemente ipertrofico. Prima di entrare in Istituto aveva presentato sintomi uremici (dispnea, cefalea, vertigini, vomito). L'esame del *fundus oculi* dimostra

una caratteristica retinite albuminurica. Durante la degenza nel nostro Istituto i sintomi uremici erano completamente scomparsi. Nelle urine (con p. s. 1010) si rinvengono gr. 0.5 ‰ di albumina e frequenti cilindri ialini e ialogranulosi. La ricerca della costante ureo-secretoria dà i seguenti risultati:

Ur = gr. 0.41 ‰; C = gr. 12.810 ‰; D = gr. 23.471; K = 0.10.

Come si vede soltanto un lieve aumento della costante di Ambard. Ma se in questo caso si applica il calcolo dei fattori estrarenali si ha:

PMx 210; vs = 3.8;

$$K' = 0.10 \frac{210 \cdot 5}{145 \cdot 3.8} = 0.19$$

La costante ureo-secretoria quasi normale, corretta dal calcolo dei fattori estrarenali, si dimostra elevata, e ci indica nella sua intierezza l'entità della lesione renale. Il rene in questo caso continua a secernere discretamente bene, perchè la sua irrorazione è fortemente facilitata dall'aumento di pressione sanguigna (vedi la intensa ipertrofia del ventricolo sinistro) e dalla diminuzione della viscosità del sangue. Questo però non ci deve far credere che il rene sia sufficiente, perchè basta un indebolimento del cuore perchè si abbassi la pressione sanguigna e l'energia secretoria del rene venga tanto scemata da poter dar luogo allo stabilirsi di una pericolosa ritenzione, come era accaduto pochi giorni avanti.

La negatività della prova della concentrazione e della diluizione concordava anche col dimostrare una lesione della funzionalità renale.

Rocchi Clementina, a. 55. — È una luetica. È entrata in Istituto perchè dopo un attacco influenzale la p. ha cominciato a soffrire di affanno e cardiopalmo. Spiccata ipertrofia del ventricolo sinistro, secondo aortico rinforzato. Nelle urine: albumina 0.20 ‰, frequenti leucociti, qualche cilindro ialino. Prova della concentrazione negativa. La ricerca della costante ureo-secretoria dà:

Ur = gr. 0.39; C = gr. 14.091 ‰; D = gr. 22.56; K = 0.09; PMx 200; vs = 3.4; K' = 0.18.

Il valore della costante calcolando i fattori estrarenali viene raddoppiato e ci mette in evidenza l'entità della lesione renale che era compensata dall'aumento della pressione sanguigna e dalla diminuzione della viscosità che permettevano, *coeteris paribus*, una migliore irrigazione del rene.

Da questi casi risulta chiaramente la grande influenza esercitata dai fattori estrarenali sulla costante ureo-secretoria e la necessità, quindi, di tenerne conto.

Su questi casi riportati, scelti tra i più dimostrativi, in cui si è fatto il confronto tra i risultati dati dalla costante di Ambard e la nuova costante ureosecretoria con il calcolo dei fattori estrarenali, possiamo fare alcune considerazioni di ordine generale:

1) La costante di Ambard può mostrarsi elevata là dove non esiste alcuna lesione funzionale del rene, e ciò esclusivamente a causa delle sfavorevoli condizioni create dai fattori estrarenali alla esplicazione della funzione renale;

2) Quando i fattori estrarenali aggravano tanto le condizioni della circolazione renale da danneggiare gli elementi renali nella loro nutrizione, le condizioni funzionali del rene si alterano *realmente* e si ha quindi un rilevante innalzamento della costante ureo-secretoria anche tenendo il debito conto dei fattori estrarenali;

3) Per la valutazione esatta del danno funzionale dei reni, è necessario nel calcolo della costante ureo-secretoria tenere conto dei fattori estrarenali; e ciò specialmente ricordando che le turbe circolatorie sono quasi costanti nei nefropazienti. Era questa una delle ragioni per cui la costante di Ambard in questi ultimi tempi accennava a tramontare;

4) L'aumento della pressione e l'abbassamento della viscosità del sangue (così comuni nei nefritici), possono compensare e mascherare totalmente un reale danno funzionale dei reni, che non viene svelato dal calcolo della costante ureo-secretoria, altro che dopo il computo dei fattori estrarenali. Abbiamo, dunque, una forma di lesione funzionale *latente*, o meglio, *compensata*, che si può mettere bene in evidenza con la nuova costante ureo-secretoria. Così in quasi tutte le nefropatie accompagnate da ipertensione e da abbassamento della viscosità del sangue si ha sempre un parziale compenso del danno funzionale del rene: con la costante di Ambard in tali casi non si mette in evidenza altro che la parte di danno funzionale non compensata, che si potrebbe chiamare *manifesta*. Per conoscere nella sua interezza la lesione funzionale del rene bisogna fare il calcolo dei fattori estrarenali: si conoscerà così la lesione funzionale *totale*. Dal confronto dei due dati possiamo quindi ricavare un criterio per conoscere in quale misura i fattori estrarenali compensano la lesione funzionale del rene.

Dal frutto della mia esperienza io sono indotto ad affermare l'utilità di questa mia nuova costante ureo-secretoria che in parte evita i più gravi difetti della costante di Ambard.

I più vivi ringraziamenti al mio Maestro prof. A. Zeri che mi indirizza in questi studi.

Roma, 30 marzo 1923.

IV.

R. Clinica Chirurgica dell'Università di Roma.
Direttore: Prof. R. Alessandri

Ambulatorio per le Malattie Urinarie

Su la terapia medica delle pieliti.

Dott. Augusto Cassuto.

Alla mia nota preventiva sulle «Iniezioni di neosalvarsan e urotropina» nella cura delle pieliti, pubblicata l'anno scorso dal giornale «Il Policlinico», Sez. Pratica (n. 33, anno 1922), hanno frattanto fatto seguito, quale contri-

buto della nostra letteratura sull'argomento, le comunicazioni del prof. Alessandri e di Romani e Bosmin al primo Congresso della Società Italiana di Urologia, e un lavoro di Jura che ha anche resi noti alcuni dei casi trattati con successo da Bonanome e da me nel servizio esterno della Clinica: questi autorevoli Autori sono concordi, per i successi da loro personalmente conseguiti, nell'avere parole di lode per il metodo.

Alla serie ancor più scarsa dei lavori stranieri sono da aggiungere soltanto i quattro recentissimi di K. Schramm, di Kümmer, di Schottmüller e di Goetz.

Ora, non tanto per render noti alcuni altri casi personali in cui ho ottenuto risultati soddisfacenti col solo trattamento medico, quale è esposto nel mio precedente lavoro, mi son disposto a pubblicare queste note, quanto per attirare l'attenzione sull'importanza quasi esclusiva che assumono in questa cura, a mio modo, gli arsenobenzoli rispetto all'urotropina, deduzione fatta dalle ricerche cliniche che seguiranno.

Poichè mi occorsero alcuni casi nei quali non avendo potuto adoperare che l'urotropina soltanto, somministrata a dosi anche più elevate del solito (1-2 gr. per iniezione endovenosa e per giorno), il decorso della pielite non ne fu per nulla favorevolmente influenzato, la mia attenzione è stata richiamata dall'altro farmaco che sino allora avevo associato nell'uso all'urotropina: il neosalvarsan.

Avevo avuto frattanto l'opportunità di raccogliere a proposito della mia nota già pubblicata, osservazioni non collimanti con le mie dall'esperienza personale di Cattaneo del Padiglione Urologico di Milano e di altri, i quali avendo sempre usato da sola l'urotropina, non ne ottennero mai risultati incoraggianti.

Ho quindi voluto estendere anche su malati degenti in alcuni Padiglioni del Policlinico, la cura delle pieliti con il solo trattamento di arsenobenzoli e, per quanto le osservazioni raccolte sian ancora poche, esse son tali da poter contrapporre come risultati favorevolmente lusinghieri ai casi che ho invece trattati senza successo con la sola urotropina.

Ho diviso le osservazioni cliniche che seguiranno in tre gruppi, a seconda del farmaco adoperato: 1) urotropina e neosalvarsan associati e 2) urotropina e 3) neosalvarsan, rispettivamente impiegati da soli.

Dai risultati opposti ottenuti in questi due ultimi gruppi, mi pare si possa dedurre che anche i buoni successi conseguiti col trattamento misto (gruppo n. 1 di esperienze) debbano logicamente essere attribuiti all'efficacia attiva del neosalvarsan, piuttosto che all'urotropina che come vedremo da sola non ha corrisposto (gruppo n. 2).

Ho dovuto introdurre delle modificazioni alle modalità tecniche per ammalati del terzo gruppo, in quanto per la prima volta ho adoperato da solo il neosalvarsan: fermo restando il concetto in me che non si dovesse superare per dose una quantità modesta dell'attivissimo farmaco, data la larga e frequente compartecipazione del rene alle affezioni della pelvi, ne ho viceversa prolungato l'uso, senza inconvenienti, quando è stato necessario. Iniziando la cura da ctg. 15 non sono giunto mai a superare i ctg. 30 per ogni iniezione, ma

senza inconvenienti al termine della cura ero riuscito a iniettare ai miei ammalati fino a gr. 1.30 di neosalvarsan.

S'intende come debbano valere per l'istituzione di tale terapia le comuni regole di preparazione dell'ammalato e gli esami delle urine e del cuore: questi dati forniranno la guida a cui attenersi per una cura magari più prolungata, ma a dosi proporzionalmente anche inferiori a quelle indicate.

Si può, per esempio, iniziare la cura da ctg. 8-10 e non giungere a superare i ctg. 15-20 per dose: queste di rado troveranno delle controindicazioni. Debbo anche aggiungere che con un lieve grado di albuminuria, ancorchè superante un poco la quantità spiegabile dalla presenza di pus nelle urine, non mi sono occorsi inconvenienti avendo adottato le dosi da me suaccennate. Di solito soglio iniziare la serie così: una di ctg. 15, una di ctg. 20 e una o più di ctg. 30, fin quando gli esami microscopici delle urine che completo con un esame cistoscopico e funzionale se occorre, mi abbiano persuaso che la guarigione è ottenuta.

Come già avvertii nel precedente lavoro, il metodo proposto non vuole essere rimedio assoluto per tutti i casi che occorrono in clinica: certo che risultati molto buoni si ottengono nella maggioranza dei casi, ma mi preme avvertire che se dei casi particolarmente ribelli si verificassero, in cui nessun giovamento sia stato ottenuto avendo raggiunto la quantità iniettata di gr. 1.30-1.50 complessivamente, ritengo inutile, anzi forse dannoso, prolungare più oltre il trattamento medico e sarà doveroso rivolgersi ai numerosi mezzi di cui la chirurgia ci soccorre.

Dell'alto potere antifermentativo e antibacterico degli arsenobenzoli e dei suoi prodotti di trasformazione nell'organismo, rivelati da ricerche sulle urine ho già riferito nel mio precedente lavoro.

Maggiore importanza acquistano i fatti sui quali ho richiamato l'attenzione, dall'introduzione in terapia di un arsenobenzene, preparato attivissimo, ma disgraziatamente per ora assai costoso, perchè dominio di specialità: il sulfarsenol. Di tutti i preparati arsenobenzolici, il sulfarsenol è infinitamente il meno tossico in quanto essendo, totalmente privo di arseno-ossido, ha un coefficiente di tossicità da tre a cinque volte minore degli altri. La scarsa tossicità di questo preparato ci consente l'inestimabile vantaggio di un trattamento energico tanto da raggiungere dosi elevate in un tempo infinitamente più breve che cogli altri arsenobenzoli.

L'impiego di questo medicamento limita ancor più il numero dei casi nei quali la cura con i preparati di arsenico può essere controindicata, alle sole pielonefriti acutissime con albuminuria grave e cilindruria o con alterazioni cardiache gravi. Ma poichè oltre che per via endovenosa il sulfarsenol iniettato per via ipodermica è un farmaco ancor più innocuo e tollerato, si può affermare che esso trova un impiego utilissimo nei casi nei quali non oseremmo adoperare il neo-salvarsan anche con le dosi ridotte accennate in precedenza.

Le dosi consigliate e alle quali mi sono attenuto, sono le seguenti:

1) Cura a piccole dosi. Tre iniezioni intramuscolari o ipodermiche per settimana, iniziando la cura con ctg. 6 o 12 e aumentando la dose progressivamente di ctg. 6 o 12 a seconda di quella da cui si è cominciata.

Al 15° giorno si sarà raggiunta rispettivamente la dose di ctg. 42 e 60;

2) Cura normale. Due iniezioni endovenose nella settimana cominciando da ctg. 12 e di seguito, ctg. 24, 36 e 48. E se occorre ancora di ctg. 48 e 60 fino al 20° giorno.

Volendo riassumere i dati esposti si deve porre in rilievo come nella cura con piccole dosi si riesca a iniettare senza inconvenienti in 15 giorni più di gr. 1.50 di preparato nella cura normale si arriva a introdurre per la via delle vene nello stesso periodo di quindici giorni ben gr. 1.20 di preparato, a dosi progressive ben più modeste di quel che non si soglia fare col salvarsan. Di più, usando quest'ultimo per introdurre nell'organismo la stessa dose con criterii ispirati a prudenza, dovremmo impiegare un tempo almeno doppio.

Gli è, come dicemmo, che sono la stabilità e la scarsa tossicità del prodotto quelle che ci permettono di ottenere risultati quasi inattesi per rapidità ed efficacia dall'uso del sulfarsenol: tanto che quando io l'ho adoperato non mi è accaduto mai di dover prolungar la cura oltre quindici giorni.

STORIE CLINICHE.

Primo gruppo: *Pieliti curate con trattamento alterno: iniezioni di urotropina e neo-salvarsan.*

N. 1. — F. M., uomo d'anni 38, dolori irradiati dal punto ureterale medio e superiore al fianco sinistro. Rene ben palpabile. Urine torbidissime, pollacuria, disuria.

Cistoscopia; capacità vescicale moderata, meato s. ureterico rilevato e arrossato. Si cateterizza col n. 6. Fuoriescono urine torbide. Sedimento: pus, emazie rare e germi non troppo numerosi.

Cura; iniezioni endovenose di urotropina a giorni alterni (ctg. 40-60-90) e ogni settimana Neo-Salvarsan (ctg. 0.15-0.20 e 0.30).

Dopo venti giorni è grandemente migliorato. Le orine totali sono tornate limpide ed hanno uno scarso sedimento: alcune cellule di pus e scarsi germi. Continua qualche lavaggio vescicale con protargolo (1 per 2000).

N. 2. — M. C., giovinetta di 15 anni. Soffre da alcuni giorni di dolori cistalgici; pollacuria e disuria. Urine torbidissime. Sedimento: pus, ombre di emazie e germi.

Cistoscopia: edema del collo, cistite del trigono, il meato ureterale destro si presenta alquanto tumefatto e un po' beante, le urine appaiono leggermente intorbidanti il campo a mo' di nubecola. Il meato sinistro appare normale con eiaculazioni limpide.

Cura: urotropina per iniezioni endovenose (ctg. 40-60 e 90). Neo-salvarsan, iniezioni endovenose (ctg. 8-10 e 12).

Al ventesimo giorno di cura le urine sono tornate a rischiararsi. La cistoscopia dimostra come il meato ureterico di destra sia tornato normale, mentre ancora permane un po' di arrossamento nella zona del trigono. Sedimento urinario; scarse cellule di pus e pochi germi.

N. 3. — R. M., uomo di anni 45. Accusa vivo dolore all'addome che si esacerba lungo i punti ureterali medio e superiore di destra. Ha urine torbidissime che emette di frequente.

Cistoscopia: vescica a capacità ridotta, arrossamento della regione del trigono e edema del meato ureterico destro.

Cateterismo a destra N. 6, si riesce a fare procedere la sonda per circa 10 cm. e poi si incontra un ostacolo che non si riesce a superare. Le orine fuoriescono assai torbide. Sedimento; pus abbondante, scarse emazie e molti germi.

Cura: iniezioni endovenose di urotropina (ctg. 60 e 90). Neo-salvarsan (ctg. 15-20 e 30).

Il trattamento ha dovuto in questo caso essere protratto alquanto per il persistere dei sintomi del male, ma dopo poco più di un mese i dolori non erano che un ricordo e le orine si erano rischiarate; nel sedimento si notava ancora del pus e qualche germe ma in misura infinitamente minore. Non si potè procedere ad una nuova cistoscopia; iniziò alcuni lavaggi vescicali con soluzione di protargolo all'1 per 1000.

A questi tre casi debbono essere aggiunte quattro delle storie cliniche riportate da Jura nel suo lavoro; in tutto sette osservazioni di pazienti da me curati con urotropina associata a neo-salvarsan, con risultati soddisfacenti.

GRUPPO II. — *Pieliti curate con iniezioni endovenose di urotropina.*

N. 1. — R. F., uomo di 35 anni. Soffrì altre volte di cistite, si presenta ora con febbre e dolori localizzati nel quadrante inferiore sinistro dell'addome e che si irradiano verso il fianco. Pollacuria, lieve tenesmo. Ha orine torbidissime.

La cistoscopia rivela le alterazioni di una cistite cronica, prevalentemente con alterazioni del trigono. Meato ureterico S. tumefatto e beante. Si cateterizza facilmente con N. 8 e si iniettano la fluorizina e l'indaco-carminio; eliminazione di entrambe notevolmente ritardata a S. L'urina raccolta col catetere ureterale contiene numerosi leucociti, non rari cilindri jalini e germi a tipo B. Coli. Albuminuria.

Terapia: si fa una serie di 5 iniezioni di urotropina a giorni alterni fino alla solita dose di 0.90. Ma poichè dopo questo periodo restano immutate le condizioni del paziente si pratica un'altra serie di iniezioni quotidiane di urotropina con dosi più forti (gr. 1-1.25-1.50-1.75-2). Ma neppure dopo intrapresa questa nuova cura l'infermo ebbe a risentirne giovamento, cosicchè dovetti ricorrere al lavaggio della pelvi previo cateterismo ureterico; e l'infermo rapidamente è passato a guarigione.

N. 2. — R. G., donna di anni 38. Ha pollacuria, minzione dolorosa e accusa dolori al basso ventre. Urine nettamente purulente. Si palpa il rene sinistro un po' dolente.

Cistoscopicamente: capacità assai ridotta. Il collo appare arrossato e irregolare, edema bolloso del trigono; tumefatti i meati ureterali.

Si cateterizzano facilmente entrambi gli ureteri con sonde n. 7.

Iniezioni di florizina e di indaco-carminio con i seguenti risultati:

a sinistra positivo dopo 43' e idem dopo 35';

a destra positivo dopo 20' e idem dopo 18'.

Urine separate e centrifugate: sinistra, numerosi leucociti, emazie, parecchi germi e parecchi cilindri granulo-jalini; destra, alcuni leucociti e scarse emazie.

Cura: iniezioni endovenose di urotropina di ctg. 60, 90 e gr. 1.

Dopo venti giorni le condizioni della paziente non sono migliorate; inizio allora delle dosi assai più elevate e quotidiane: di gr. 1-1.25-1.50 e 2. Ma poichè ancora dopo una settimana nessun beneficio ritrae la paziente, ricorro al lavaggio del bacinetto sinistro e a istillazioni vescicali.

N. 3. — C. F., uomo di 25 anni. Disuria e tenesmo. Ha dolori irradiati al fianco destro; riesce dolorosa la palpazione del rene destro.

Cistoscopia e cromocistoscopia: capacità ridotta, edema del collo e cistite prevalentemente del trigono; arrossati fortemente i meati ureterici.

Eliminazione dell'indaco-carminio, a sinistra dopo 14', a destra dopo 28'.

Urine: albumina presente. Sedimento: pus abbondante, emazie, cellule dei bacinetti, alcuni cilindri jalini e germi numerosi.

Cura: iniezioni endovenose di urotropina; inizio subito con dosi elevate e quotidiane di gr. 1-1.25-1.50 e 2. Ma nessun giovamento ne ha ritratto dopo circa 15 giorni di cura. Inizio allora tre lavaggi del bacinetto destro, che fanno notevolmente migliorare l'infermo: sono scomparsi la disuria e il tenesmo. Le urine si sono chiarificate, sedimento scarso.

GRUPPO III. — *Pieliti curate con iniezioni endovenose di arsenobenzoli. (Neo-salvarsan e Sulfarsenol).*

N. 1. — A. S., donna di anni 30. Ha febbricitato per parecchi giorni. Il rene sinistro è dolente, dolenti sono pure i punti ureterali superiore e medio di sinistra: al riscontro vaginale non si provoca dolore sul focolaio inferiore di Bazy.

Cromo-cistoscopia con indaco-carminio: a sinistra negativo ancora dopo mezz'ora; a destra positivo dopo 12 minuti.

Capacità vescicale molto ridotta, beante il meato ureterico sinistro mentre il destro appare normale, lievi alterazioni del trigono.

Non senza qualche difficoltà si riesce a far procedere una sonda N. 6 attraverso l'uretere sinistro e per una diecina di cm.

Le urine estratte mediante cateterismo dànno la reazione dell'albumina.

Sedimento: abbondantissimo pus, alcune emazie, germi in abbondanza, nessuna forma identificabile col bact. Coli.

Terapia: tre iniezioni endovenose di Neosalvarsan (ctg. 15, 20 e 30). Dopo 25 giorni si torna ad eseguire una cistoscopia coi seguenti risultati: buona capacità vescicale, la mucosa del trigono è tornata normale, come pure normali appaiono i meati ureterali. Le eiaculazioni sono normali e senza traccia di nubecola.

L'esame globale delle urine non dà più reazione dell'albumina e nel sedimento si trovano rarissime cellule di pus e qualche germe soltanto. Obiettivamente è scomparsa ogni sensibilità dolorifica.

N. 2. — R. F., donna di anni 28, che presenta dolori vescicali con irradiazioni dolorose lungo l'uretere che si esacerbano alla palpazione: è particolarmente doloroso il punto inferiore di Bazy. Le urine sono torbide.

Cistoscopia: ridottissima capacità vescicale, edema di tutta la mucosa del trigono, edema bolloso del collo. L'introduzione del ciscoscopio provoca particolarmente dolore. Il meato ureterico sinistra appare normale, mentre il destro è alquanto edematoso, da questo lato un'intensa nubecola intorbida la visione. Microscopicamente le urine rivelano un abbondantissimo sedimento di pus e numerosi germi.

Terapia: tre iniezioni endovenose di Neosalvarsan (ctg. 20, 30 e 30). Dopo circa 20 giorni si può constatare cistoscopicamente la scomparsa della cistite nel trigono, dell'edema del collo e del meato ureterico di destra: le eiaculazioni non intorbidano più la visione. Le urine si sono di molto chiarificate, nel sedimento scarso pus e pochi germi.

N. 3. — G. N., uomo di anni 25. Da alcuni giorni accusa dolori lungo il decorso dell'uretere che si irradiano verso la regione lombare di sinistra: la palpazione nei punti ureterali medio e superiore esacerbano il dolore, le urine si sono intorbidate sempre più. Nel sedimento pus abbondante e numerosi germi.

Cromocistoscopia: eliminazione efficace dell'indaco-carminio dopo 12 minuti a destra e appena visibile a sinistra soltanto dopo 30 minuti. Lievi alterazioni del trigono e del meato ureterico sinistro.

Terapia: tre iniezioni endovenose di Neosalvarsan di 0.25, 0.30 e 0.45.

Nel corso della cura i dolori si sono fatti sempre più lievi sino a scomparire e il paziente ha cessato di febbricitare; le urine frattanto si sono chiarificate, nel sedimento non furon potute controllare che poche cellule di pus e rari germi.

Cistoscopicamente non permaneva che un leggero arrossamento del trigono.

N. 4. — C. F., donna di anni 38. Ha portorito da poco. Dolori irradiantisi a destra alla regione lombare lungo i punti ureterali inferiore e medio che dolgono anche spontaneamente e più alla pressione. Il rene appare leggermente ingrossato e dolente. Ha avuto febbri elevate e ora febbricida leggermente. Urine torbide: albumina presente.

Cistoscopia: capacità vescicale ridotta, cistite del trigono. Meato ureterico destro alterato.

Cateterismo degli ureteri con sonda n. 6. Iniezione di indaco-carminio e florizina. A. S. + dopo 15′ e + dopo 18′ — a. D. — dopo ½ h. e — dopo ½ h.

Urine: microscopicamente, piuria, emazie e batteriuria a destra; a sinistra nulla di notevole.

Cura: Neo-salvarsan ctg. 12-15-20 e 25.

Dopo 25 giorni si fa rivedere: i dolori sono scomparsi, le urine quasi limpide con scarso sedimento, la cistoscopia non rivela quasi più alterazioni sia del trigono che del meato destro. Continua a fare alcune lavande vescicali con soluzione all'1 per 2 mila di protargolo.

N. 5. — R. L., uomo di anni 25, che febbricita da alcuni giorni, un dolore vivo e talora spasmodico lungo il decorso dell'uretere destro: sensibili i punti ureterali. Le urine sono assai torbide: presente albumina. Abbondante sedimento purulento.

Cromocistoscopia a sinistra + dopo 12′ — a destra + dopo 35′.

Cura: ctg. 15-20-30 e 30 di neosalvarsan.

Dopo un mese un'altra cromocistoscopia all'indaco-carminio mi dà i seguenti risultati: a S. + dopo 15′ a D. + dopo 20′.

La cistite del trigono è ormai lieve, tornati normali gli sbocchi degli ureteri.

N. 6. — A. Z., donna di anni 25, gravidanza al settimo mese, ha febbre e dolori irradiati alla regione lombare destra. Rene mobile e doloroso destro:

Cistoscopia: cistite del trigono, edema del collo, meato ureterico destro beante e edematoso: si riesce a cateterizzare solo per un tratto. Albumina, pus nel sedimento e molti germi.

Cura: iniezioni endovenose con Sulfarsenol: di ctg. 12-24-36 e 48. Già dopo la terza iniezione le urine erano meno torbide, i dolori di molto attenuati. Alcuni giorni dopo, la cistoscopia rivela la scomparsa di fatti infiammatori acuti a carico del collo vescicale del trigono e degli sbocchi ureterici.

Nelle urine totali l'albumina è assente; microscopicamente pochi leucociti e pochi germi.

N. 7. — L. F., bambina di 14 anni, dolori cistalgici, pollacuria e disuria.

Cistoscopia: capacità vescicale ridotta di molto, cistite del collo e del trigono. Il meato uretèrico sinistro è arrossato e beante: a ogni eiaculazione una nubecola offusca la visione.

Urine torbide: albumina presente, nel sedimento piuria e bact. Coli.

Cura: Sulfarsenol per iniezione sottocutanee di ctg. 6-12-18 e 24.

Dopo dodici giorni soltanto, la disuria è cessata e il Coli è scomparso dalle urine della paziente, in cui non si trovano ancora che scarse cellule di pus.

N. 8. — M. S., donna di anni 30, puerpera. Dolori lungo l'uretere destro irradiantisi al fianco. Febbre. Le urine sono torbidissime.

Cistoscopia con cateterismo uretèrico N. 16 Pasteau. Modica capacità vescicale. Il meato ureterale destro è beante e non ha contrazioni. Il meato sinistro è un po' arrossato. Dal catetere di destra fuoriesce una urina fortemente torbida. Nel sedimento abbondante pus, emazie e germi a tipo Coli.

Cura: Sulfarsenol, iniezioni sottocutanee di ctg. 12-24-36 e 48. La febbre è caduta ben presto, i dolori attenuati e grandemente migliorata la qualità delle urine.

Dopo un po' di tempo la cistoscopia dimostra come l'edema del meato ureterico destro sia scomparso e si contragga bene: l'eiaculazioni non offuscano più il campo a mo' di nubecola.

CONCLUSIONI.

Dall'esame dei singoli casi studiati, appare evidente come pel trattamento coll'urotropina si debbano adoperare dosi notevoli e ripetutamente frequenti che, pure essendo innocue, dànno scarsi risultati.

Gli arsenobenzoli che posseggono più energiche le stesse proprietà del gruppo formaldeide, contengono in più i prodotti di scissione dei derivati del ben-

zolo, i quali attraverso il filtro renale passano nelle urine determinando come si sa una energica azione antisettica, assai più prolungata che non la somministrazione per bocca. Infatti per recenti osservazioni ne fu constatata la presenza nelle urine in notevole quantità fino a dopo 24 ore dall'iniezione.

Orbene non v'è chi non veda con quale vantaggio e sollievo per i pazienti con dosi minori e iniezioni molto meno frequenti, col metodo che ho riferito si pervenga in uno spazio di tempo di gran lunga più breve a risultati che stimo fra i più soddisfacenti di quelli ottenuti sin'ora.

BIBLIOGRAFIA.

ABELIN. *Sul comportamento del Neosalvarsan e del Salvarsan nell'organismo*. Arch. f. Exper. Path. u. Pharm., 1914.

ALESSANDRI R. *Iniezioni endovenose di Urotropina e Neosalvarsan*. I Congresso Società Italiana d'Urologia. Resoc. in «Policlinico», n. 49, 4 dicembre 1922, pag. 1602.

BERLIN W. C. *Therapie of Pyelitis*. Medical Record, n. 26, 83, 8 aprile 1922, pag. 575.

CASSUTO A. *Iniezioni endovenose di Neosalvarsan e Urotropina nella cura delle pieliti*. (Nota preventiva). Policlinico, sez. Prat., n. 33, 1922, pag. 1075.

CATTANEO L. *Le iniezioni endovenose di urotropina nelle pieliti*. XXII Congr. Soc. Ital. di Ostetricia. Resoc. in «Policlinico», n. 23, 4 giugno 1923, pag. 745.

COLOMBINO C. Annali di Ostetricia e Ginecologia, n. 5, 1920 e 1921.

ERLICH e HATA. *Ricerche sperimentali, ecc.* Traduzione italiana di Rühl. Torino, Sten, 1911.

GAGLIO G. *Trattato di farmacologia*. Milano, Società Libraria Editrice, 1914.

GOETZ P. *Ueber die intravenöse Anwentung 40 % iger Urotropinlösungen, etc.* Zentr. f. Gynec., 23 feb. 1923, pag. 323.

HARTUNG. *Urotropine intravenöse behandlung*. Zentral. f. Chir., n. 16, 1922.

IURA V. *La terapia delle pieliti con urotropina e neosalvarsan per iniezioni endovenose*. Policlinico, Sez. Prat., n. 43, pag. 1385, 1922.

KÜMMER R. *Sur quelques cas de pielonéphrite*. Journ. d'Urolog., Tom. XIV, n. 3, 1922, pag. 187.

MARION G. *Traité d'Urologie*. Parigi, Masson, édit., 1921.

MICHON. *Encyclopedie Française d'Urologie*. Parigi, 1920, Doin, edit.

RENCKER. K. *Zur frage der behandlung fieber hafter Pyelitiden*. Arch. f. Dermath. u. Siphil., T. 135, 1922, pag. 319.

ROMANI e BOSMIN. *Iniezioni endovenose di urotropina nei processi infiammatori delle vie urinarie*. I' Congresso della Società Ital. d'Urologia. Resoc. in «Policlinico», n. 49, 4 dicembre 1922.

SCHOTTMÜLLER. *Cystitis und cistopyelitis behandlung*. Münch. Mediz. Wochenschr., 11 agosto 1922.

SCHRAMM K. *Zur Technick der Nierenbeckspülüng*. Zeitschr. f. Urolog. Chir., Bd. 10., 10 luglio 1922, pag. 402.

WOSSIDLO E. *Pielitis, pielonephritis, etc.* Zeitschr. f. Urolog., 1921, Bd. 15, pag. 461.

V.

CLINICA PEDIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore incaricato: prof. T. LUZZATTI

Sulle variazioni dell'acido glicuronico nelle urine dei bambini
ad allevamento naturale ed artificiale, con speciale riguardo agli atrepsici.

Dott.ssa L. BALDARI, assistente volontaria.

Varii autori si sono occupati recentemente di ricercare con diversi metodi l'acido glicuronico nelle urine sia degli adulti, sia dei bambini, venendo quasi tutti a risultati incerti.

È noto che nelle urine normali è sempre presente l'acido glicuronico e che la sua quantità è in rapporto diretto con il genere di alimentazione: è minima

con dieta vegetale, massima a dieta carnea, scompare quasi con la dieta lattea, ed è completamente assente con il digiuno.

Non è ancora ben stabilito lo stato chimico nel quale si trova questa sostanza nelle urine: pare che più frequentemente si trovi allo stato di composti instabili, aventi il carattere di un alcool o di un fenolo, di cui i principali composti sono i composti fenolici, indossilici e scatossilici.

L'organismo umano non possiede fermenti atti a scindere questi complessi, e lo fa solo a mezzo dei batterii intestinali.

Dal punto di vista pratico è bene che resti fissata la spiccata importanza dei composti glicuronici in quanto esplicano sull'organismo una funzione disintossicante o svelenatrice.

Certe sostanze, per sè stesse tossiche, e che sono per lo più prodotti della putrefazione intestinale, diventerebbero innocue in quanto si combinerebbero con l'acido glicuronico.

Secondo alcuni autori, l'acido glicuronico deriva in massima parte dal glucosio, che si forma nel fegato, per scomposizione del glicogeno.

Secondo altri deriverebbe indistintamente da tutti i glicoproteidi componenti le proteine, quando queste subiscono un processo di disintegrazione. In altre parole, la formazione dell'acido glicuronico non sarebbe una funzione specifica della cellula epatica, ma vi parteciperebbe tutto l'organismo, nel senso che dalla disintegrazione delle sostanze proteiche traggono origine, tanto l'acido glicuronico, quanto le sostanze aromatiche tossiche, dal cui accoppiamento si formerebbero i glicuronati, i quali invece rappresentano sostanze innocue.

Comunque il fegato ha sempre una grande importanza per la formazione dell'acido glicuronico, e se ne ha una prova della scomparsa di questo acido dalle urine di pazienti affetti da cirrosi di Laennec grave, quando cioè l'insufficienza epatica è manifesta, e nella ricomparsa del medesimo, dopo che con le cure opportune è stato possibile migliorare il complesso delle funzioni epatiche (urogene, glicogenetiche, ecc.).

L'eliminazione dell'acido glicuronico diminuisce anche *nella cirrosi grassa dei tubercolotici, nell'ittero dei neonati, nelle forme varie di ittero grave, nella dissenteria bacillare coleriforme.*

Nell'ittero catarrale in un primo periodo la glicoronosuria è normale o aumentata e tale si mantiene per un certo periodo, poi diminuisce in un secondo tempo, fino a scomparire per ritornare nel periodo postitterico. L'ostruzione del coledoco produce un forte aumento della glicoronuria, *aumento che produce l'ittero urinario e congiuntivale.* Dura più o meno a lungo, e nei casi gravi ad esito letale scompare.

Si trova anche, ma finisce collo scomparire, nei disturbi trofici dell'infanzia.

Per Barbier lo studio delle variazioni dell'acido glicuronico nelle urine degli atrepsici assume una importanza speciale, in quanto se ne possono trarre delle indicazioni sullo stato di funzionalità epatica.

Secondo questo autore bisogna ricercare:

1) la quantità di acido glicuronico nei differenti stadi della malattia;

2) le modificazioni apportate alla reazione quantitativa dell'acido glicuronico da certe sostanze aggiunte al regime degli atrepsici, che hanno per effetto

di aumentare in condizioni normali l'acido glicuronico, saturandone la funzione aldeica del glucosio.

La prima reazione dà l'indice circa il funzionamento del fegato; la seconda rivela la possibilità di un risveglio parziale della funzione epatica, indicandone fino ad un certo punto l'entità. Si adopera per questo scopo la canfora, che negli individui normali, aumenta la produzione di acido glicuronico, satura la funzione aldeica del glucosio, ed attiva indirettamente l'ossidazione *della sua funzione alcoolica.*

La reazione debole si ha generalmente in tutti gli atrofici con dispepsia gastro-epatica, con peso stazionario od oscillante, e la reazione si mantiene tale, fino a che persista lo stato atrepsico.

La reazione si accentua quando i sintomi migliorano dal lato digestivo e nutritivo ed il peso aumenta.

Gli errori di regime dietetico influiscono sulla reazione dell'acido glicuronico. L'uso *della canfora* permette, secondo Barbier, di appurare altri fatti: se si inietta in due soggetti con reazione debole, la canfora, si possono verificare due fatti:

a) o il soggetto reagisce alla canfora, e la reazione dell'acido glicuronico nelle urine diventa manifesta, segno di una ripresa della attività epatica;

b) o il soggetto non reagisce alla canfora, e la reazione rimane inalterata, per inerzia del fegato.

Da questo fatto Barbier deduce una prognosi infausta per il bambino atrepsico. Raimondi viene alle seguenti conclusioni nelle sue ricerche sull'acido glicuronico nei lattanti. Nel bambino allevato al seno, bene regolato, non sopralimentato, la quantità di acido glicuronico è abbastanza considerevole, ma inferiore a quella constatata negli adulti.

Nei bambini sani, allattati con allattamento misto od artificiale, vi è sempre una diminuzione dell'acido glicuronico.

Nei lattanti sopralimentati vi è una diminuzione dell'acido glicuronico, che si rende ancora più manifesta nei lattanti con allattamento artificiale sovralimentati. Negli atrepsici è costante la diminuzione o l'assenza dell'acido glicuronico.

La prova della canfora, è, secondo Raimondi, utilissima, dal punto di vista diagnostico (ad 1 mese di età 5 centigrammi quotidianamente per una settimana, oltre i 5 mesi 10 cgr.).

Dai fatti descritti risulterebbe evidente come sia necessario, per la pratica medica, e specialmente per l'infanzia, di ricercare sistematicamente l'acido glicuronico nelle urine nei piccoli infermi.

Molti sono all'uopo i metodi proposti. Fra quelli che meglio rispondono allo scopo sono: la prova della naftoresorcina e la prova di Isldxlmiedt, modificato da Sabatini.

Io mi sono servita nelle mie ricerche della prova di Roger, che si esegue nel modo seguente: in un tubo di centrifuga si versano 5 cc. di urina freschissima e 2 cc. di ammoniaca e 2 cc. della soluzione commerciale di sottoacetato di piombo. Si osserva la formazione di un abbondante precipitato.

Si riempie il tubo di centrifuga con una soluzione all'1 % di ammoniaca in acqua distillata, si centrifuga, si decanta, si lava di nuovo il precipitato con la soluzione ammoniacale, si centrifuga di nuovo e così per altre due volte.

Dopo il terzo lavaggio, si lava il precipitato con acqua distillata, si versa in una provetta e si aggiungono 5 cc. di una soluzione alcoolica di naftoresorcina all'1 % e 5 cc. di acido cloridrico puro. Questi vengono successivamente versati prima nel tubo di centrifuga, e poi nella provetta, al fine di assicurarsi di riportare in questo ultimo tutto il precipitato.

TABELLA I. - URINE DI BAMBINI ALLATTATI AL SENO.

Numero d'ordine	Nome e Cognome	Età	Peso	Stato di nutrizione generale	Esito della reazione di Roger	Dopo le iniezioni di olio canforato
		mesi	grammi			
1	Angelo T.	4	6300	buono	tracce ac. glicuronico	non aumentato
2	Wanda R.	2	4600	discreto	assente	assente
3	Franc P.	3	5000	buono	assente	aumentato
4	Andrea P.	6	7200	buono	tracce	aumentato
5	Aurora B.	3	4600	discreto	assente	assente
6	Arman. M.	6	6800	buono	tracce	aumentato
7	Umberto B.	1	3900	buono	tracce	aumentato
8	Fern. G.	4	5200	discreto	tracce	tracce
9	Vittoria F.	10	7500	discreto	assente	assente
10	Elide Z.	5	6500	discreto	tracce	tracce
11	Elisa R.	6	6300	discreto	tracce	aumentato
12	Nina S.	5	6500	buono	tracce	aumentato

TABELLA II. - URINE DI BAMBINI ALLATTATI ARTIFICIALMENTE.

Numero d'ordine	Nome e Cognome	Età	Peso	Stato di nutrizione generale	Esito della reazione di Roger	Esito dopo le iniezioni di olio canforato
		mesi	grammi			
1	Domenico L.	3	4800	discreto	assente	assente
2	Teresa D.	1	3900	buono	assente	assente
3	Giulia S.	6	5700	discreto	assente	assente
4	Clara S.	7	6200	discreto	assente	assente
5	Annunz. G.	8	7200	buono	tracce	aumentato
6	Spartaco D.	2	4200	discreto	tracce	aumentato
7	Armida B	6	5400	discreto	assente	tracce
8	Piera D.	7	6300	discreto	tracce	tracce
9	Armando M.	5	4900	deficiente	assente	aumentato
10	Ugo A.	2	5150	buono	tracce	aumentato

Si colloca per 15 minuti la provetta a bagnomaria a 100° e poi si raffredda sotto l'acqua corrente, e si aggiungono 10 cc. di etere e si agita. Può accadere che l'etere non si separi dal liquido: si può rimediare a questo inconveniente con l'aggiunta di un poco di cloruro di sodio o di soluzione fisiologica. Se l'urina in esame non contiene acido glicuronico, l'etere acquista una colorazione rosea; se ne contiene acquista una colorazione violetta più o meno intensa, a

seconda della quantità dell'acido glicuronico presente. Il dosaggio si fa ripetendo il metodo descritto, con soluzioni variamente concentrate di acido glicuronico puro e costruendo con i singoli risultati una scala colorimetrica, con la quale poi si confronta la tinta ottenuta con l'analisi.

Ho esaminato le urine di 12 bambini allattati al seno, 10 allattati artificialmente e 6 atrepsici, ricercando con il metodo di Reger l'acido glicuronico. Ho fatto la prova numerose volte e durante la stessa giornata, e per varii giorni di seguito. Sempre ho eseguito i controlli relativi con le soluzioni di acido glicuronico.

Ho poi praticato l'iniezione di olio canforato per vedere se in seguito ad essa la quantità di acido glicuronico aumentasse nelle urine, e per potere constatare se realmente il fatto potesse avere più o meno il significato prognostico che viene attribuito da varii autori e specialmente da Barbier e da Raimondi.

TABELLA III. - PROVA DELL'ACIDO GLICURONICO FATTA NELLE URINE DEGLI ATREPSICI.

Numero d'ordine	Nome e Cognome	Età	Peso	Malattia da cui sono affetti	Reazione di Roger per l'acid. glicuron	Esito dopo le iniezioni di olio canforato
		mesi	grammi			
1	Ernesto B. . . .	8	4800	atrofia da catt. aliment.	negativa	negativa
2	Antonio G. . . .	12	5600	atrepsia da eredolue	„	positiva
3	Wanda M. . . .	15	6050	„ da catt. alimen.	positiva	positiva
4	Lenia R.	7	3950	„ „ „ „	negativa	negativa
5	Rosa G.	6	3800	„ „ „ „	„	„
6	Assunta G. . .	9	4980	„ „ „ „	„	„
7	Ester B.	5	3950	„ „ „ „	„	„
8	Maria D.	7	5200	„ „ „ „	„	„
9	Antonio C. . . .	9	5800	„ „ „ „	„	„
10	Maria S.	7	6100	„ „ „ „	„	„

Conclusioni. — In base ai miei risultati si ha che:

1) negli atrepsici, in nessuno ho constatata la presenza di acido glicuronico nelle urine, e solo in uno ho avuto la comparsa di acido glicuronico dopo iniezioni ripetute di olio canforato;

2) la presenza dell'acido glicuronico è più frequente nei bambini con allattamento al seno, che in quelli allattati artificialmente.

È mia intenzione di continuare la ricerca su più larga scala, onde potere portare un contributo più efficace su questo argomento.

Diritti di proprietà riservata. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel* POLICLINICO *o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

Roma, 1923 — Tip. Cartiere Centrali. L. POZZI, ed. *resp.*

Anno XXX | Roma, 1° Settembre 1923 | Vol. XXX-M (fasc. 9)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
DIRETTA DAL
Prof. VITTORIO ASCOLI
Direttore della R. Clinica Medica di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o *le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. V. ASCOLI

Zone cutanee epilettogene ed epilessia riflessa
(a proposito di un caso di glioma della frontale ascendente 5).

Prof. dott. TOMMASO PONTANO,
medico primario nel Policlinico, docente di Patologia e di Clinica medica

Problema sperimentale.

Una esperienza classica di Brown-Séquard, che rimonta al 1850, ricordata nei trattati di fisiologia, costituisce il primo spunto sperimentale al concetto di zona epilettogena e di epilessia riflessa. Egli trovò che, sezionando lo sciatico nelle cavie, dopo parecchie settimane, si costituiva sulla cute della faccia e del collo del lato corrispondente una zona fornita di particolari proprietà: sebbene ipoestesica, bastavano piccoli stimoli portati su di essa per provocare accessi epilettici.

L'esperimento del Brown-Séquard, ebbe negli anni successivi, e per opera di numerosi sperimentatori, controlli ripetuti, ma i resultati non furono concordi. Raramente si è riusciti ad ottenere, in seguito al taglio dello sciatico, attacchi epilettici da stimolazioni periferiche; per lo più l'effetto motorio è stato incompleto: sono ricordati i resultati negativi di Marie e di Donnadieu. Amantea cita «il caratteristico fenomeno clonico riflesso da grattamento, in non pochi tentativi eseguiti in 30 cavie, fenomeno assai lontano dal quadro della clonia epilettica, Westphall contesta che l'attacco descritto da Brown-Séquard possa essere inquadrato tra gli accessi epilettici quali si vedono nella clinica umana; Frey e Fuchs si esprimono in maniera dubitativa «poichè, essi dicono, non possediamo prove sufficienti per considerare l'attacco delle cavie come epilettico». *Dal punto di vista sperimentale, a cervello integro, per stimolazioni periferiche con stimoli afferenti, la così detta epilessia riflessa non ha prove sufficienti concordi e dimostrative.*

Ma quando la corteccia cerebrale, sia per disposizioni individuali, sia per condizioni speciali, indotte dall'atto operatorio, si trova in uno stato di eccitabilità abnormemente accresciuta, l'attacco epilettico può essere provocato, in via riflessa, dalla stimolazione di un nervo di senso (François-Franck). In questo secondo dato sperimentale l'epilessia riflessa viene di nuovo in considerazione, ma forte di due fattori: *lo stimolo periferico* e *l'alterazione corticale.*

Una sicura nozione dell'epilessia sperimentale riflessa e delle condizioni particolari che ne determinano la produzione si trova in recenti esperienze di G. Amantea. L'A. si vale della stimolazione chimica corticale, secondo il metodo di Baglioni e Magnini, ed egli trova che «per ogni singolo centro stricnizzato esiste una determinata area cutanea, sulla quale gli stimoli si dimostrano particolarmente efficaci, così da poter dire che essa è divenuta quasi iperestesica rispetto alle altre». Gli stimoli portati su queste zone cutanee, nel periodo che precede il clono da stricnizzazione corticale, possono determinare contrazioni riflesse del solo gruppo muscolare corrispondente al centro stricnizzato, sì da conferire alla zona cutanea il peculiare carattere di *zona riflessogena.* In animali ad eccitabilità corticale spiccatamente elevata, stricnizzando un centro sensitivo motorio, riesce possibile provocare accessi epilettici mediante stimolazioni della zona riflessogena, che così diventa una vera *zona epilettogena.* Tali accessi di epilessia riflessa si iniziano nel gruppo muscolare corrispondente al centro stricnizzato, e non è più possibile provocarli se si distrugge il corrispondente centro corticale. Ogni tentativo di provocare epilessia riflessa anche in questi animali ad eccitabilità corticale esagerata, per mezzo di stimolazioni cutanee anche se molto intense e prolungate, riesce vano (Amantea). Da queste nette e lucide esperienze il concetto di Francois-Franck, analizzato mirabilmente in tutti i suoi dettagli, è allargato nella sua concezione primitiva. *Epilessia riflessa può essere provocata in animali con particolare suscettibilità corticale, ma a patto che la corteccia subisca una stimolazione (stricnina, per es.), a patto che lo stimolo periferico cada in una particolare zona, cutanea, corrispondente alla zona motoria stimolata (zona cutanea epilettogena).*

Problema clinico.

Il problema clinico dell'epilessia riflessa ha subìto una evoluzione nel corso del tempo. Fin dal '71, col celebre caso di Westphall, con le osservazioni di Beigel, di Neftel pareva il concetto avesse solide basi nell'osservazione clinica; Binzwanger nel '99 ammetteva come un fatto indiscusso l'esistenza della « *specie riflessa dell'epilessia* », quando scriveva che « la denominazione di epilessia riflessa aveva la sua origine principalmente dai casi di epilessia per offesa dei nervi periferici ». Ma essa poteva avere origine in processi intestinali, in corpi estranei dell'orecchio e del naso, in denti cariati, in iperostosi, nei neuromi, nelle cicatrici cutanee, nelle lesioni cicatriziali delle ossa. « *Quando si può dimostrare, scrive Binzwanger, che lo stimolo di un nervo periferico centripeto determina l'insorgenza di un attacco epilettico, non si dovrebbe dubitare della natura riflessa della epilessia* ». Per essere più esatti, gli attacchi di epilessia riflessa dovrebbero avere i seguenti caratteri: nessun attacco precedente prima della lesione, aura motoria e sensitiva nella lesione locale, guarigione con la soppressione della causa periferica. Or se, alla stregua di questi concetti, si riesaminano tutti i casi più noti di epilessia denominata come riflessa, o sorge il dubbio che di epilessia non si sia trattato, oppure l'epilessia aveva una causa organica cerebrale corticale, che l'autopsia aveva poi dimostrata. Questa opera di demolizione in un suo recente scritto assolve il Rosenhein sul caso di Windscheid, sul caso di Piavec sull'osservazione di Seelingmüller, di Oppenheim, di Krammel (su animali) e conclude che egli spera con questo suo lavoro di « aver buttata l'ultima palata di terra sul sepolcro della epilessia riflessa ». Nè basta. Nei casi osservati per lungo tempo si è visto che la guarigione dell'epilessia con l'allontanamento dell'eccitazione riflessa, ad es. di una cicatrice, di un dente, era solo apparente, e che l'epilessia si ripresentava in seguito col quadro della genuina.

L'epilessia riflessa, che prima era ritenuta frequente, « pare secondo tutte le probabilità che non esista » (Lewandowsky).

Lo scetticismo del Rosenheim ha buona compagnia: Redlich, Schuster, Saenger, Tillmann, Bicowski, Reichardt; l'esistenza dell'epilessia riflessa nella letteratura resta come un'ombra senza corpo!

Io non credo che il problema clinico dell'epilessia riflessa possa, con così semplice funerale essere seppellito, come non poteva essere seppellito il problema sperimentale, con qualche osservazione negativa. Ad una critica minuta, riferendosi ai concetti classici, pochi casi clinici possono ancora mantenere la denominazione di epilessia « riflessa », provocata cioè con stimoli afferenti; ma pure per essi è prezzo dell'opera esaminare con esattezza le condizioni periferiche e centrali che ne determinano l'insorgenza.

Per evitare facili critiche al nostro contributo è utile *fissare i termini entro i quali si può clinicamente parlare di epilessia:* si deve parlare di epilessia parziale o generalizzata ogni volta che la sindrome clinica è rappresentata da accessi convulsivi clonico tonici, oppure solo quando tutto il contenuto clinico dell'antica epilessia essenziale, è riconoscibile nel malato in esame? Deve ancora l'epilessia vera, senza sintomatologia diagnosticabile in vita, essere di-

stinta dall'epilessia sintomatica, con lesioni dimostrabili clinicamente, oltre che anatomicamente, dacchè il concetto di epilessia essenziale è profondamente mutato per le ricerche degli istologi (Alzheimer), i quali vere lesioni, se pur microscopiche, hanno dimostrato nella maggior parte degli epilettici così detti essenziali?

È necessario che le parole assumano il significato che loro spetta sulla guida delle moderne conoscenze. Dal punto di vista clinico, il quadro della epilessia parziale sintomatica, è spesso distinguibile da quello parziale senza lesioni cerebrali grossolane, poichè nel primo esistono spesso segni di *deficit* motorio e sensitivo (segni di localizzazione, di compressione endocranica, ecc.); non è però evenienza rara che una epilessia, sintomatica in effetto (quale si può verificare con ritardo all'autopsia), si presenti come una epilessia genuina parziale, e, viceversa, che questa assuma l'aspetto sintomatico (debolezza motoria, paresi postaccessuale) per cui il chirurgo è intervenuto senza poter riscontrare la supposta grossolana lesione.

D'altra parte epilessie sintomatiche possono generalizzarsi, pur iniziandosi sempre in un determinato gruppo di muscoli e con relativa aura, ed epilessie genuine possono non infrequentemente assumere il medesimo quadro clinico, di epilessia parziale, da lasciare nel dubbio assillante per lungo tempo l'acume del diagnosta.

Non è la clinica adunque che ha il diritto di fare distinzioni d'ordine generico. Lewandowski giustamente osserva «è importante stabilire che il grande accesso epilettico non è punto caratteristico dell'epilessia genuina, e che l'accesso Jacksoniano non deve essere riferito in tutti i casi ad una lesione grossolana del cervello, eventualmente ad un tumore, ma può anche essere sintoma di epilessia genuina».

Il quadro «epilessia» adunque, spogliato dalle manifestazioni dovute a grossolane lesioni cerebrali, presenta agli occhi dei clinici, presso che il medesimo aspetto nelle linee generali da qualunque causa provocato.

Neppure le epilessie tossiche possono essere distinte clinicamente con un nome diverso o con un incomprensibile *pseudo* dalle epilessie essenziali o sintomatiche di lesioni cerebrali.

Se definiamo un accesso jacksoniano come prodotto, non sintomatologicamente ma eziologicamente, da una malattia organica del cervello, non evitiamo le difficoltà (Lewandowski).

D'altra parte la patogenesi della epilessia, che è sintoma di una stimolazione abnorme della corticalità, sia essa da alterazione anatomica o da stimolazione tossica, modernamente riunisce sotto un unico capitolo tutte le sindromi caratterizzate da accessi epilettici. Nessuna differenza, nella sua patogenesi esiste tra una epilessia essenziale a tipo jacksoniano, ed una epilessia genuina, con accessi parziali e aura sensitiva nella zona colpita dall'accesso convulsivo. Tutte queste sindromi devono essere denominate epilettiche, la patogenesi in senso lato è unica, se pure la origine, per natura delle lesioni, è differentissima; Alzheimer e Vogt nelle loro classificazioni nel grande capitolo delle epilessie arrivano da quelle ad etiologia molto oscura con alterazioni anatomiche di gliosi e di processi acuti, a quelli con sclerosi atrofica, con malattie sifilitiche, con malattie locali, o da veleni esogeni (alcool, piombo).

Quando noi quindi parliamo di epilessia riflessa fondando la diagnosi sulla sindrome clinica e prescindendo dalla *natura* d'una causa corticale perturbatrice non possiamo trovare oppositori nei sostenitori di differenze e di dualismi tramontati nella distinzione di epilessie vere e false: ogni epilessia ha una base anatomica di alterazioni cerebrali, se pure differentissime; ha una base in stimolazioni abnormi, se pure queste non dànno alterazioni grossolanamente, oppure anatomicamente riconoscibili, *ogni epilessia è sindrome clinica.*

Io non comprendo quindi le meraviglie di Rosenhein dinanzi al caso di Windscheid nel quale la epilessia riflessa era provocabile in un caso di tumore corticale, in cui una ferita al dito quarto della mano sinistra aveva creato la produzione di una zona cutanea epilettogena.

Il concetto fisiopatologico di epilessia è unicista; contraria all'orientamento moderno risulta l'obbiezione che non è epilessia, quella in cui la causa morbosa è grossolanamente dimostrata.

Il problema dell'epilessia riflessa è però ancora degno di studio da alcuni punti di vista:

1° Quali sono le condizioni anatomiche corticali, quando stimoli periferici afferenti sono capaci di determinare attacchi epilettici coi caratteri dell'epilessia riflessa?

2° Esistono zone epilettogene cutanee e quali elementi sono necessari per il determinismo di esse?

La parte sperimentale offre una traccia utile anche nelle osservazioni cliniche; riporto, brevemente riassunto, un caso clinico, che ha dato origine a queste considerazioni e che si presterà ad utili rilievi.

M. Giovanni, di anni 34, falegname: genitori morti entrambi in età avanzata per apoplessia; ha una sorella vivente ed in buona salute; pare che sette fratelli prima di lui siano morti in tenerissima età. Il paziente è ammogliato, ha due bambini; la moglie sta bene e non ha avuto aborti.

Nulla di notevole nella anamnesi familiare, se si eccettui una affezione febbrile di un mese all'età di 7 anni, guarita poi completamente: l'anamnesi personale è muta per quanto riguarda disturbi di qualsiasi genere a carico della sfera nervosa. *Nel 1916* mentre era in servizio militare (aveva 29 anni), ebbe ittero, che decorse senza febbre, e senza sintomi particolari a carico dell'apparato digerente e del sistema nervoso. Durante la convalescenza fu colto improvvisamente *da un attacco convulsivo generalizzato, con perdita della coscienza*, sul quale egli non sa dare precisi particolari. Ricorda solo che riprese la coscienza stando a letto, che ebbe una certa ottusità mentale e cefalea per qualche ora. Poi si rimise completamente e stette bene fino al 1918. Egli precisa che, guarito dall'ittero, riprese l'abituale benessere, però ogni tanto era tormentato da fugaci cefalee, delle quali egli non aveva mai sofferto in passato. *Nel giugno* 1918, *a distanza di quasi due anni dal primo attacco*, ebbe un nuovo accesso convulsivo generalizzato, pure questa volta accompagnato da perdita della coscienza; non perdette feci od urine, si morsicò la lingua. *Dal giugno* 1918 *gli accessi convulsivi si sono presentati con frequenza sempre crescente e da più di un anno gli accessi stessi sono quotidiani*, e compaiono spesso più volte al giorno, tanto che il paziente ha dovuto smettere le occupazioni del suo mestiere. *Gli accessi convulsivi però non sono stati più generalizzati* che solo in via eccezionale: *d'ordinario invece essi si sono presentati parziali, o iniziatisi come tali sono diventati poi generalizzati.*

Gli attacchi ordinari parziali, erano preceduti da una aura sensitiva localizzata alla mano destra o alla faccia, sotto forma di parestesia, poi si iniziavano le scosse convulsive dalla mano destra o dai muscoli innervati dal fac-

ciale di destra e si diffondevano all'avambraccio, al braccio destro, inceppavano il linguaggio, non si accompagnavano a perdita della coscienza, il capo e gli occhi deviavano dalla stessa parte dell'accesso convulsivo: dopo pochi minuti l'accesso si esauriva, il paziente per qualche minuto non poteva pronunciare le parole, al più emetteva dei suoni inarticolati o dei monosillabi, aveva un senso di intorpidimento anche alla mano destra, poi riprendeva tutte le sue funzioni. Qualche volta l'accesso cominciava parziale, si diffondeva all'altro lato e a perdita della coscienza: compariva schiuma alla bocca, si morsicava la lingua. Due volte per l'attacco convulsivo era caduto per terra e si era prodotto delle ferite lacero-contuse al cuoio capelluto. Gli attacchi si generalizzano raramente (una o due volte ogni mese), mentre gli accessi parziali si seguono più volte nella stessa giornata.

Prima di ammalare è stato bevitore e fumatore discreto: nega malattie veneree. Entra in clinica medica il 9 marzo 1921.

Esame obbiettivo. — Il paziente è un soggetto di media taglia, discretamente nutrito e sanguificato, che non presenta anomalie di sviluppo e stigmate degenerative. L'esame del torace, ben conformato, nulla di notevole rivela sia per quanto riguarda l'apparato respiratorio che il circolatorio. Anche l'esame dell'addome e degli organi ipocondriaci è negativo, l'apparato linfatico normale.

L'esame del sistema nervoso presenta *solo pochi dati positivi.* L'oculomozione è normale, i movimenti dei muscoli innervati dal facciale superiore completi; quelli innervati dal facciale inferiore ipotonici a destra; dopo l'attacco convulsivo netta paresi del facciale inferiore destro, che in pochi minuti scompare. La lingua che presenta sul margine destro cicatrici non è deviata nè nello stato di riposo, nè, se protrusa, ma devia nettamente a destra dopo l'attacco convulsivo. Normale la motilità del velopendolo, normale la fonazione e la deglutizione. Anche la fonazione è però notevolmente disturbata, subito dopo l'attacco, il paziente sente come se la lingua fosse ingrossata ed aderente al palato.

Nulla di notevole a carico della nuca e della colonna vertebrale, nè anatomicamente nè funzionalmente.

Arti superiori normali per trofismo, senza posizioni obbligate o viziose, con tremori grossolani in atto di chi giura: *l'arto destro in toto più debole:* si stanca prima, al dinamometro più debole rispetto al sinistro: tutti i movimenti però anche i più fini sono conservati, non atassie, non dismetrie, non adiadococinesia. L'esame degli arti inferiori è negativo dal punto di vista neurologico. Non disturbi dell'andatura, non Romberg.

Riflessi iridei conservati; riflessi arti superiori ed inferiori normali, riflessi superficiali addominali, cremasterici presenti, normali; alluci plantari.

La sensibilità superficiale presenta di notevole *una leggera ipoestesia tattile termica e dolorifica dell'arto superiore destro.* Nessuna alterazione della sensibilità profonda, i nervi periferici non sono dolenti. *Il senso stereognostico è leggermente alterato nella mano destra, per il riconoscimento degli oggetti piccoli, i circoli tattili più allargati che a sinistra.* Nulla a carico dei sensi specifici.

Fondo dell'occhio normale (clinica oculistica), campo visivo normale. Esame dell'orecchio e del labirinto nulla di notevole (clinica otorinolar.). Non aprassia. Nell'esame psichico, si nota una certa irritabilità del paziente ed un certo grado di instabilità. Nel resto la memoria, l'intelligenza sono ben conservate.

L'esame delle urine è negativo, l'esame del sangue per la reazione di Wassermann è negativo.

Durante l'osservazione in clinica abbiamo l'occasione di assistere ad accessi convulsivi parziali e generalizzati. *Gli accessi anzi si possono provocare con una certa facilità per mezzo di stimolazioni dolorifiche (punture), in corrispondenza di due zone particolari, il dorso della mano destra e la superficie della guancia destra. Dopo una serie di una diecina di piccole punture di spillo, il paziente fà cenno di smettere ed insorge la tipica scarica. Di tale espediente ci siamo valsi a scuola per suscitare infallibilmente l'accesso epilettico parziale.*

Durante uno dei minuziosi esami della sensibilità, mentre si insisteva sulle differenze della sensibilità tra l'arto destro e il sinistro, scoppiò un accesso convulsivo, che rapidamente si generalizzò, accompagnato da perdita della coscienza. Le pupille durante l'accesso rigide, abolito il riflesso corneale, schiuma sanguinolenta nella bocca, la testa e gli occhi deviano dal lato in convulsioni; non perde feci nè urine; le scosse convulsive durano solo qualche minuto, segue un periodo anche esso breve di profondo sopore, nel risveglio però il paziente è ancora come stordito.

L'esame del liquido cerebrospinale dà Wassermann negativa, albumina 0.40 ‰, negativo l'esame del sedimento. Nonne-Appelt negativa.

Positiva è la reazione cutanea alla tubercolina, negative sono l'intradermoreazione e la sottocutaneoreazione con liquido cistico.

Lasciato senza terapia alcuna gli accessi sono frequentissimi ed insorgono sia di giorno che di notte; sottoposto a cura bromica, gli accessi di poco diminuiscono; cessano completamente somministrando 20 ctgr. di luminal; ne compare solo qualcuno abbassando la dose da 20 a 10 ctgr.

Il paziente è lungamente seguito nella degenza in clinica medica: se si eccettui un modico dolor di capo, transitorio ed intermittente, nulla di nuovo si presenta nell'esame del sistema nervoso e negli esami speciali più volte ripetuti.

Elementi diagnostici. — Le indagini anamnestiche ogni giorno più affinate, e i ripetuti esami obbiettivi e di laboratorio mettevano in evidenza dati di grande importanza per un orientamento diagnostico: in un soggetto sano e senza nessuna tara morbosa familiare sorge all'improvviso in occasione di una affezione di probabile origine infettiva, caratterizzata da ittero, un accesso convulsivo generalizzato coi caratteri dell'accesso epilettico genuino: con perdita di coscienza, piena dimenticanza dell'accesso, cefalea e confusione al risveglio. Dopo un lungo periodo di tregua (due anni circa), seguono accessi convulsivi ora generalizzati, più rari, ora parziali a tipo jacksoniano, preceduti talora da una aura sensitiva nella mano destra e nella regione facciale destra, zone da cui parte la scarica clonica sia negli accessi generalizzati, che negli accessi parziali. Durante questi ultimi la coscienza è però sempre conservata. L'esame obbiettivo rivelava di fatti positivi una paresi postaccessuale del facciale inferiore, forse dell'ipoglosso, e del braccio di destra. Una ipoestesia tattile termica e dolorifica nel braccio e nell'avambraccio destro. L'accesso si poteva provocare portando lo stimolo in determinate zone epilettogene (dorso della mano e guancia destra).

Scosse cloniche, che compaiono ad accessi, ora generalizzati ora parziali, possono indicare una genuina e pura epilessia, come essere l'esponente di una lesione corticale che d'ordinario determina l'insorgenza della epilessia jaksoniana e talora l'accesso di epilessia generalizzata. Nel nostro caso il primo accesso si presentava col quadro di un accesso di epilessia genuino, specie se si pensi alla tregua di circa due anni. Il tipo jaksoniano, che seguì al generalizzato, non contradiceva all'ipotesi poichè è noto che l'epilessia genuina, se pure non frequentemente, può essere rappresentata da emiepilessie e addirittura da epilessie a tipo jaksoniano. In tali casi è spesso presente una aura sensitiva, può residuare un lieve *deficit* motorio dopo l'accesso.

Tanto più sorgeva l'idea che di una anomala epilessia genuina potesse trattarsi, in quanto che mancavano veri segni di una localizzazione cerebrale, sia per la mancanza di segni generali di compressione, sia per la scarsezza e la tenuità dei segni di lesione organica del sistema centrale.

Un esame attento e la fine valutazione dei piccoli segni metteva in dubbio una tale ipotesi. Il paziente, sano fino a 29 anni, non aveva avuto mai cefalea: dopo il primo accesso convulsivo, frequenti accessi di cefalea si erano presentati, che, anche nella lunga tregua degli accessi, si era mantenuta, intensificandosi e presentandosi con maggiore frequenza nel periodo dei nuovi accessi. Quando poi gli accessi erano ricominciati, essi avevano assunto un decorso progressivo e per intensità e per numero. L'accesso cominciava sempre nella medesima zona, e in questa sezione si poteva trovare una debolezza muscolare, che si trasformava in paresi in corrispondenza degli accessi. Fatto ancora più decisivo, nella stessa zona esisteva una ipoestesia permanente tattile, termica, dolorifica, con disturbo del senso stereognostico e allargamento dei

circoli tattili. Tali segni di *deficit*, numerose volte controllati, deponevano per una lesione corticale. L'accesso di epilessia jaksoniano era sintomatico di una alterazione cerebrale localizzata, e solo la sua eccezionale generalizzazione mentiva talora l'epilessia genuina.

Dove era situata la lesione? data l'insorgenza sotto forma di accesso epilettico senza *deficit* motorio al principio, dato il lungo decorso di circa 5 anni senza che un grave segno di *deficit* motorio fosse comparso, si doveva trattare di lesione insorta nella corteccia e non di processo che dalla profondità fosse salito alle zone corticali.

L'iniziarsi dell'accesso convulsivo sempre nello stesso segmento di arto o nella zona del facciale inferiore di destra e il mostrarsi nella stessa zona della parestesia, che preludiava alla scarica clonica rappresentava il sintoma segnale della localizzazione: essa non poteva che essere riferita alla zona motoria o alla zona sensitiva e motoria. Difficile non tanto l'altezza della lesione, quanto la sede motoria o sensitiva: era il processo morboso a carico della frontale ascendente o della parietale ascendente? Mentre l'insorgenza della epilessia jaksoniana faceva pensare alla frontale ascendente, lo scarso *deficit* motorio associato ad una netta e permanente ipoestesia, deponevano piuttosto per una localizzazione nella parietale ascendente: l'ipoestesia sembrava essere un sintoma a focolaio diretto, la scossa epilettiforme un sintoma di vicinanza. Tanto più che nessun disturbo del linguaggio in condizioni ordinarie esisteva, disturbo che si sarebbe dovuto presentare con facilità, se la localizzazione avesse avuto sede nel terzo inferiore della frontale ascendente; il sintomo segnale infatti ci riportava al centro corticale del facciale inferiore dell'ipoglosso, della mano di destra. D'altra parte esisteva ad ogni accesso jaksoniano la deviazione coniugata del capo e degli occhi che deponevano per una localizzazione in vicinanza del piede della seconda frontale. Il fatto sicuro della ipoestesia e lo scarso *deficit* motorio ci fecero pensare che la lesione fosse a carico specialmente della parietale ascendente nel suo terzo inferiore e che compressa ed irritata ne fosse la zona attigua corrispondente della frontale ascendente.

Quale la natura del processo? *Processo progressivo a carattere irritativo più che distruente*, questi i caratteri che dominavano l'andamento della malattia. In assenza di qualunque dato anamnestico, con tutti gli esami negativi sia rispetto al contenuto in elementi patologici del liquor sia nelle ricerche sierologiche ed obbiettive generali, l'ipotesi di un neoplasma si presentava come la più verosimile per il carattere della progressività di alcuni sintomi. Mancava la papilla da stasi, mancavano i segni di compressione endocranica se si eccettui la cefalea, che era divenuta insistente, se pure transitoria. Nessuna meraviglia che in un processo neoplastico a lentissimo decorso, localizzato nella zona corticale, manchino i segni di compressione endocranica grave: il sintoma di localizzazione, imponente per quel che si riferisce alla scossa convulsiva, era invece molto modesto rispetto al *deficit;* dunque se di neoplasma si trattava esso doveva essere piccolo e lentissimo nel suo sviluppo. Con ogni verosimiglianza la lesione adunque che colpiva il nostro malato era « *un tumore a lento decorso corticale e localizzato nel terzo inferiore della zona sensitivo-motrice della cotreccia di sinistra* ».

Per pratiche medico-legali, il malato fu ricoverato nel novembre 1921 all'ospedale militare; quivi morì dopo circa tre mesi in stato di male epilettico.

Devo *il reperto di autopsia* alla gentilezza del prof. Fabrizi: nell'emisfero di sinistra in corrispondenza del terzo inferiore della frontale ascendente esisteva un tumore della grandezza di una noce, che comprimeva la circonvoluzione di Broca, il piede della seconda frontale, la corrispondente parietale ascendente. In profondità il tumore si mostrava limitato e si arrestava per qualche millimetro nella sostanza bianca. Tumore a limiti piuttosto netti, che si presentava al taglio di un colorito bianco leggermente grigiastro, largamente vascolarizzato. La pia madre si poteva facilmente distaccare senza che si provocassero decorticazioni del tumore.

L'esame istologico (preparati eosina, ematossilina e Nissl, Weigert) dimostra caratteristiche per le quali è facilmente distinguibile dalla sostanza cerebrale. Un ricchissimo contenuto di ampi capillari sanguigni intorno ai quali spiccano ampi spazi linfatici. I capillari sono disposti irregolarmente nella

formazione blastomatosa. Questa risulta formata da elementi cellulari di varia forma e grandezza e da fibre; fra tali elementi si vedono in alcuni tratti conservate le cellule nervose senza alterazione alcuna, sia nel corpo protoplasmatico, sia nel nucleo, sia nei prolungamenti, ben visibili anche nei comuni preparati con eosina ed ematossilina.

Le cellule della neoplasia presentano un nucleo ben sviluppato rispetto al citoplasma, che nella maggior parte degli elementi è poco rappresentato. Il nucleo possiede quantità varie di cromatina, in alcune cellule tanto abbondante da poter parlare di nucleo picnotico, in altre in fini granuli.

Oltre a questi elementi si vedono cellule che hanno le tipiche caratteristiche delle cellule nevrogliche. Dai corpi cellulari partono numerosi prolungamenti, i quali costituiscono negli spazi tra di loro interposti delle reti fini a maglie di varia grandezza, e che occupano nel blastoma estensione differente a seconda del contenuto degli elementi, vario nei vari campi del preparato. In alcuni tratti predominano le cellule, in altri predominano le fibre. Non si notano rosette di Windersteiner, il che depone con ogni verosimiglianza, per la maturità degli elementi costituenti il blastoma. Qua e là tra gli elementi del tumore oltre alle cellule nervose morfologicamente integre, si osserva qualche cellula nervosa, sulla quale sono addossati elementi di glia, come se fossero per esercitare neuronofagia.

In alcuni tratti del tumore sono manifesti disturbi circolatori, rilevabili dalla grande ectasia degli spazi linfatici perivasali. In altri tratti si nota rarefazione degli elementi di glia e delle fibre e si ha l'impressione come se solamente capillari sanguigni rappresentassero tutta la neoformazione, mancano però infiltrati emorragici.

Epicrisi. — Il reperto di autopsia confermava la nostra diagnosi clinica: *tumore corticale a lento decorso.* Il tumore era un *glioma*, a cellule mature, con decorso, come suole in tali casi essere, lento. Ma la esatta sede non era la parte inferiore della parietale ascendente, bensì la parte inferiore della frontale ascendente. Il criterio, che, a malgrado della epilessia jaksoniana, ci portava ad escludere la frontale ascendente, squisitamente motoria, era la mancanza di un vero e permanente *deficit* motorio del facciale, della mano, dell'avambraccio, data la sede dell'aura e il sintomo-segnale dell'epilessia jaksoniana. In favore invece della localizzazione nella parietale ascendente era il disturbo sensitivo, con ipoestesia tattile, termica, dolorifica, con la diminuzione del senso stereognostico. Questo disturbo permanente a noi sembrava significativo e decisivo per la localizzazione; mentre la epilessia ci appariva come segno di vicinanza, irritazione e compressione lenta. La natura del tumore e la sua intima struttura ci rende edotti dell'inganno del ragionamento logico. Il tumore non era un tumore a rapido decorso, era invece un tumore *i cui elementi lentamente si frapponevano tra gli elementi nobili della corteccia, senza portare a rapida distruzione, ma solo ad allontanamento uno dall'altro.* Buona parte delle cellule nervose in realtà, se pure allontanate l'una dall'altra, appaiono ben conservate e di struttura normale. Solo in qualcuna gli elementi nevroglici sono addossati dimostrando una compressione o accennando al fenomeno della neuronofagia.

Spiega tale struttura il facile adattamento delle cellule e delle fibre corticali al nuovo stato anatomico morboso e la mancanza di evidenti segni di *deficit.* Direttamente il tumore provocava l'insorgenza di epilessia jaksoniana, e l'aura sensitiva corrispondeva alla precisa localizzazione (facciale, mano destra). Anche la deviazione coniugata dell'occhio e del capo durante l'accesso si spie-

gava colla localizzazione che giungeva al piede della 2ª circonvoluzione frontale. L'esaurimento della funzione delle cellule contenute nel blastoma, durante e per la scarica epilettica, spiegano il *deficit* evidente, se pur transitorio, del faciale, dell'ipoglosso, dell'arto superiore di destra, che seguiva all'accesso.

Nell'anatomia e nell'anatomia patologica del blastoma adunque si trova la ragione del decorso e della sintomatologia clinica.

CONSIDERAZIONI.

Ma il caso clinico ha importanza, perchè nel soggetto portatore del tumore stimolazioni particolari di determinate zone cutanee potevano provocare accessi epilettici. Bastava infatti con la punta di uno spillo punzecchiare il dorso della mano, e specialmente del pollice della mano destra, o la zona corrispondente al faciale inferiore, per determinare con grande facilità l'insorgenza della scarica epilettica tipica, parziale per lo più, talora generalizzata.

Il tumore nel nostro caso agiva cioè, nei riguardi delle peculiari zone epilettogene, come lo stimolo chimico stricnico sulla corteccia degli animali, nei quali stimoli cutanei, potevano dimostrare l'esistenza di zone cutanee epilettogene. Nel nostro caso ci sentiamo autorizzati a parlare di epilessia riflessa perchè uno stimolo afferente è capace di determinare l'insorgenza dell'accesso epilettico. La corteccia corrispondente alla zona cutanea non era normale, ma fortemente danneggiata da un processo morboso (tumore). Nell'epilessia sperimentale gli stimoli afferenti agivano in quanto la corteccia era alterata per l'applicazione di stricnina. V'ha di più: come negli animali da esperimento l'applicazione o la somministrazione di luminal sodico valeva a sospendere la produzione degli accessi di epilessia riflessa, nel nostro caso, dopo la somministrazione di piccole quantità di luminal quotidiane, cessava la possibilità di determinare accessi riflessi, cessavano gli spontanei. Conoscendo l'azione del luminal, squisitamente specifica per la eccitabilità della corteccia cerebrale, e seguendo gli insegnamenti del criterio curativo, hanno perfetto riscontro nel meccanismo fisiopatologico la fenomenologia clinica e la sperimentale.

In effetti il luminal sodico, sia applicato direttamente sulla corteccia del giro sigmoideo del cane, sia iniettato per iniezioni sottocutanee, deprime l'eccitabilità corticale fino a fare scomparire le scosse cloniche determinate dallo stimolo stricnico.

Ed anche in via riflessa la possibilità di determinare accessi epilettici nei cani cessa con la somministrazione o con la diretta applicazione del luminal sulla corteccia (Amantea).

***

Il contributo casistico da me illustrato aggiunge ai noti un esempio dimostrativo: esiste anche in patologia umana una epilessia riflessa, provocabile per mezzo di stimoli cutanei, portati sulla zona epilettogena cutanea: questa corrisponde esattamente a quella stessa zona da cui spontaneamente possono

cominciare accessi generalizzati o accessi parziali, limitati ad una zona circoscritta. Il caso clinico cioè riproduce quanto sperimentalmente si poteva ottenere negli animali.

Nel nostro paziente esisteva *un glioma corticale,* localizzato nel terzo inferiore della circonvoluzione frontale ascendente di sinistra; la zona cutanea epilettogena era squisitamente localizzata nel dorso della mano destra, sul pollice sulla zona corrispondente, al faciale inferiore di destra. In tali zone il malato aveva la parestesia, corrispondente all'aura localizzata, in tali regioni insorgeva l'accesso epilettico, che d'ordinario restava localizzato, talora si generalizzava.

Sperimentalmente il fisiologo trovava una zona epilettogena cutanea portando uno stimolo stricnico corticale sulla circonvoluzione corrispondente cerebrale, su quella stessa zona, sulla quale, uno stimolo più intenso ed adeguato, poteva determinare l'accesso epilettico generalizzato. Gli elementi quindi fondamentali dell'osservazione clinica e del dato sperimentale si corrispondono perfettamente: *per produrre un accesso epilettico, in via riflessa, per mezzo di stimolazioni cutanee, è necessario che si stabilisca una zona epilettogena corrispondente ad una zona corticale o lesa anatomicamente o comunque stimolata (eccitazione stricnica).* Lo stimolo cutaneo come non basta, di qualunque intensità esso sia, nel soggetto normale, a provocare in via riflessa un accesso epilettico, così non basta in animale, in quello stesso animale che, assoggettato alla stimolazione corticale, dà lo scoppio dell'accesso epilettico. Lo stimolo chimico o il tumore o la qualunque alterazione anatomica agiscono, considerate dal nostro punto di vista, nello stesso senso; poichè un deprimente della eccitabilità corticale, quale è stato dimostrato essere il luminal tanto nell'osservazione clinica, quanto nel dato sperimentale, è sufficiente per abolire e l'epilessia spontanea corticale, e l'accesso in via riflessa, anche se lo stimolo periferico è più intenso. La corteccia cerebrale deve cioè essere *in un particolare stato di eccitabilità,* perchè la zona epilettogena si costituisca, e sia la stazione ricevente di uno stimolo efficace.

Ma se noi ricerchiamo la costanza del fenomeno negli animali, troviamo che il fenomeno non è costante in tutti gli animali, nelle medesime condizioni trattati. Amantea ricorda come il fenomeno sia provocabile solo in un determinato lotto di animali, tanto che egli fa intervenire per la produzione del fenomeno riflesso una «*particolare predisposizione degli animali siano essi cavie o cani*». Anzi egli divide gli animali in due categorie quella dei predisposti e dei non predisposti all'epilessia riflessa. Io devo dire che anche negli uomini i vari soggetti reagiscono in maniera differente alle cause morbose, anche se esse sono grossolanamente le medesime, nei riguardi degli accessi epilettici, in via riflessa provocati. Ho saggiato in altri due casi di tumore cerebrale, con accessi di epilessia parziale, rari, ma netti, la riflettività corticale, portando stimoli di varia natura nelle zone che sarebbero dovute diventare epilettogene e non mi è riuscito di provocare accessi.

Adunque le due condizioni, riconosciute come necessarie per la provocazione dell'accesso di epilessia riflessa, non si dimostrano sufficienti: v'è una terza condizione, la cui analisi a noi sfugge, per ora, e che distingue «*la indi-*

vidualità » dei soggetti che dànno, da quelli che non dànno mai epilessia riflessa, oltre alle condizioni fondamentali illustrate, alterazione corticale, e zona riflessogena o meglio epilettogena.

Una luce nuova si proietta sulla epilessia riflessa dalle constatazioni cliniche, dalle ricerche sperimentali. Come le *epilessie genuine*, senza cioè lesioni anatomiche comunque dimostrabili, diventano sempre più rare agli occhi dello studioso, le epilessie riflesse assumono un significato diverso da quello che prima ad esse si suoleva dare. Non è più la cicatrice cutanea che deve essere considerata come epilettogena, non più il neuroma o il callo osseo: è più consentaneo ai fatti sperimentali e alle osservazioni cliniche complete, pensare che tali cicatrici, tali alterazioni periferiche, « *siano cadute in zone epilettogene, tali, perchè una corrispondente alterazione corticale esiste* ».

L'epilessia riflessa quindi più che appartarsi rientra nel grande capitolo dell'epilessia; essa si ottiene in particolari soggetti, ma che hanno le basi anatomiche o tossiche dell'epilessia, e in cui l'accesso può essere spontaneo se la causa si aggrava, o tace finchè la stimolazione corticale non ha raggiunto il limite adatto; lo stimolo periferico, nei casi nei quali prima non era insorto mai un accesso epilettico, è « *il rivelatore di uno stato preesistente* ».

Questa analisi dei fatti a proposito di epilessia riflessa del resto non rappresenta una novità sul capitolo dell'epilessia se si tiene conto di quanto la clinica dell'epilessia ci fornisce ad ogni passo ed era già stato consacrato tra le conoscenze sicuramente acquisite.

È noto infatti, ed ogni medico ne ha qualche osservazione ben dimostrativa, come « *in determinati soggetti* » l'ubbriachezza sia sufficiente per far sorgere l'accesso epilettico con tutte le note cliniche dell'epilettico, è noto come in altri stimoli psichici adeguati siano sufficienti per far sorgere l'accesso, come recentemente si sia riusciti a rivelare lo stato o la natura epilettica per mezzo di correnti elettriche faradiche. Ma tali stimoli sono sufficienti solo negli epilettici, vani nei non epilettici. Nelle epilessie riflesse in altri termini, che si possono denominare tali, perchè l'episodio convulsivo si può provocare per mezzo di stimoli afferenti, non si tratta di una epilessia da causa esclusivamente periferica e di natura esclusivamente riflessa, ma di una vera epilessia di origine corticale, a provocazione per stimoli afferenti.

Tale modo di considerare i fatti, tale interpretazione delle evenienze cliniche e dei dati sperimentali, ripone sul tappeto il valore delle stimolazioni periferiche dell'epilessia detta genuina, che, se pure perde l'individualità patogenetica, conserva il valore di malattia degna di ogni considerazione da parte del clinico.

Quanto cioè la stimolazione periferica comunque apportata e di qualunque natura essa sia influisce nel determinare gli accessi, facendo scattare la molla tesa della corticalità alterata?

Allo stato attuale delle cose noi non possiamo adeguatamente considerare il valore e l'entità di tutte le stimolazioni afferenti artificiali o naturali e tanto meno sappiamo apprezzarne l'efficienza. Ma non eccede dai limiti imposti dalle conoscenze attuali pensare che nelle epilessie, da qualunque alterazione anatomica sostenute, esistano accessi provocati per via centrale, ma che possano

negli stessi soggetti esistere accessi provocati in via riflessa. Casi particolari come il nostro illustrato, e le esperienze specialmente sugli animali dimostrano che accanto ad accessi corticali per adeguati stimoli centrali forti, esistono accessi provocati in via riflessa in casi in cui gli stimoli apportati sulla corteccia non erano sufficienti per sè a provocare gli accessi. I predisposti all'epilessia riflessa forse un giorno saranno dimostrati appartenere tutti alla ctaegoria dei veri epilettici in cui lo stimolo periferico è il segno rivelatore di una lesione che fino allora non aveva avuto per sè efficacia epilettogena.

BIBLIOGRAFIA.

ALZHEIMER u. VOGT. Allg. Zeitschr. f. Psych., 1907, V, 64.
AMANTEA G. Policlinico, Sez. Med., 1920.
ID. Zacchia, 1921.
ID. Boll. R. Acc. Med. di Roma, 1920.
ASCOLI M. Boll. R. Acc. Med. di Roma, 1920.
BAGLIONI e MAGNINI. Arch. di Fisiologia, 1909.
BEIGEL. Epilepsie, 1865.
BINZWANGER. Epilepsie, 1899.
BYSCHOWSKI. Neurol. Centralblatt, 1918.
LEWANDOWSKI. Neurologia pratica, 1914.
NEFTEL. Arch. f. Psych., 1877.
OPPENHEIM. Zeitsch. f. die ges. Neurol. u. Psych., 1918, H. 42.
PLAVEC., Neurol. Centralblatt, 1906, 25.
REDLICH. Zeitsch. f. die ges. Neur. u. Psych., 1919, H. 42.
ROSENHEIN. Zeitsch. f. die ges. Neur. u. Psych., 1921.
TANZI. Psichiatria.
WESTPHALL. Berl. mediz. Gesellschaft, 1871.
WINDSCHEID. Artz. Sachvers Zeitsch., 1908, 18.

II.

CLINICA DELLE MALATTIE NERVOSE E MENTALI DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA.
Direttore: prof. G. MINGAZZINI

Le reazioni del liquor nella sclerosi a piastre

per il dott. DOMENICO PISANI, assistente.

Il reperto del liquor nella sclerosi a piastre era destituito, fino a pochi anni fa, di qualsiasi valore per la diagnosi di questa forma morbosa. La maggior parte dei trattati dicevano e ripetono ancora che il liquor è generalmente normale e non dà indicazioni speciali. Ricerche istituite da parecchi autori (Adams, Weigeldt, Stern e Poensgen, ecc.) hanno invece dimostrato che nel liquor della sclerosi a piastre si trovano alterazioni quanto mai varie. Ricerche di Eskuchen (1918), di Moore e di altri, hanno dimostrato come le reazioni colloidali sono nella sclerosi a piastre fortemente positive e, a volte, anche quando il liquor è normale *e in tutti i suoi elementi* (Stern e Poensgen).

In una pubblicazione sulla reazione del mastice nel liquor ho avuto occasione di render noti due casi di sclerosi a piastre nei quali il reperto del liquor era caratterizzato da aumento della pressione, da lieve iperalbuminosi (0.40, 0.35 ‰), da linfociti e globuline normali, da reazione del mastice con curva di paralisi e da R. W. negativa nel sangue e nel liquor.

Nella elaborazione dei risultati ho pure notato come esista un diverso comportamento della reazione del mastice fra i liquor delle affezioni non luetiche e quelle luetiche del sistema nervoso. Nei primi la reazione del mastice era positiva quando coesistevano reazioni meningeali intense, mentre nelle forme luetiche e metaluetiche la reazione era positiva fortemente anche quando le reazioni meningee erano assenti o debolmente positive. Facevo però rilevare come unica eccezione fra le malattie non luetiche era la sclerosi a piastre, la quale anche con lievissima iperalbuminosi presentava positiva la reazione del mastice con flocculazione nella diluizione a 1/2.

Avendo potuto esaminare i liquor di altri quattro casi classici di sclerosi a piastre, riporto i dati ottenuti per aggiungere nuove osservazioni a quelle riportate, anche recentemente, da altri autori.

Riassumo brevemente le storie cliniche degli infermi esaminati, con i risultati dell'esame del liquor.

1° Caso clinico. — A. A., femmina, di anni 34. A 3 anni di età sofferse di grave trauma con esito in deformità della colonna vertebrale. Nel 1915 cominciò ad avvertire astenia, senso di legatura agli arti inferiori, dolenzia alle faccie laterali delle coscie. Nel 1916 dolore a cintura al torace, lieve disuria. Nel 1922 diplopia intermittente.

Status: paresi del VI bilaterale, lieve spasmo dell'arto superiore sinistro con ipotrofia di tutti i piccoli muscoli della mano, paresi e spasmo dell'arto inferiore sinistro, accentuazione dei riflessi profondi. Si ha bilateralmente clono del piede e Babinski. Riflessi addominali assenti. Nistagmo. Disartrie. Tremore intenzionale. Cifoscoliosi della colonna vertebrale.

1ª puntura lombare: pressione 48 (Claude). Albumina 0.30 ‰.

Pandy, fase 1ª, Weichbrodt negative. Linfociti normali. Mastice reazione: flocculazione (+ + +) massima alla diluizione ½. Reazione del benzoino colloidale positiva (222222221100). R. W. negativa nel sangue e nel liquor.

2ª puntura lombare: Pressione 40 (Claude). Albumina 0.35 ‰.

Pandy, fase 1ª, Weichbrodt negative. Linfociti normali. Mastice reazione: flocculazione (+ + +) alla diluizione ½ ¼. Reazione del benzoino colloidale positiva con la stessa curva ottenuta nella prima puntura. R. W. negativa nel sangue e nel liquor.

2° Caso clinico. — M. R., femmina, di anni 45. Nel 1908 attacco apoplettiforme. Residuarono tetrastenia, parestesie diffuse, disturbi che andarono attenuandosi fino al 1918, epoca in cui ebbe un secondo attacco apoplettiforme con peggioramento dei sintomi accennati. Migliorò di nuovo fino al 1920, quando sofferse un terzo attacco apoplettiforme. Nel gennaio 1922 apparve il tremore agli arti e diminuzione del visus.

Status: Paresi del VI di destra, ridotta la flessione attiva del braccio destro; ipertono e movimenti limitati all'arto inferiore destro. Riflessi esagerati, a D. più che a S. Clono del piede a D. Babinski presente a D. Atassia statica e dinamica. Deambulazione paretico-spastica. Romberg positivo. Nistagmo. Disartria.

1ª puntura lombare: Pressione 38 (Claude). Albumina 0.45 ‰. Pandy, opalescenza, fase 1ª e Weichbrodt negative. Lieve linfocitosi (10 per mmc.). Reazione del mastice: flocculazione (+ + +) nella diluizione a ½. Reazione

del benzoino colloidale positiva (222222111000). R. W. negativa nel sangue e nel liquor.

2ª puntura lombare: Pressione 36 (Claude). Albumina 0.40 ‰. Pandy, fase 1ª, Weichbrodt negative. Linfociti 12 per mmc. Reazione del mastice: flocculazione alla diluizione ¼ (+ + +). Reazione del benzoino positiva (222222221100). R. W. negativa.

3° Caso clinico. — O. G., maschio, di anni 34. Nell'agosto del 1919 accesso apoplettiforme. In seguito all'attacco comparve astenia degli arti inferiori, che andò progredendo. Ad intervalli il P. soffre di paresi vescicale e rettale e mancanza dell'*erectio penis*.

Status: nistagmo, disartria; astenia, ipertonia e tremore degli arti superiori; ipertonia e atassia degli arti inferiori, addominali assenti.

Puntura lombare: Pressione 58. Albumina 1 ‰. Globuline: Pandy positiva (+), fase 1ª positiva (opalescenza). Weichbrodt positiva (+). Linfociti 18 per mmc. Reazione del mastice: flocculazione (+ +) alla diluizione ½. Reazione del benzoino colloidale positiva (112222221100). R. W. negativa nel sangue e nel liquor.

4° Caso clinico. — F. G., maschio, di anni 25. Dall'ottobre 1918 disturbi dei movimenti delle dita delle mani e balbuzie. Nell'ottobre 1919 attacco apoplettiforme. Residuò astenia generalizzata, ambliopia, vertigini, tremori e perestesie alle mani, lieve incontinenza delle urine.

Status: nistagmo, ipertonia degli arti superiori con paresi dell'avambraccio e della mano destra; astenia grave degli arti inferiori, paresi del piede destro, atassia ed asinergia, addominali e cremasterici assenti.

Puntura lombare: Pressione 44 (Claude). Albumina 0.40 ‰. Pandy opalescenza, fase 1ª, Weichbrodt negative. Linfociti 10 per mmc. Reazione del mastice: reazione subpositiva (±) nella diluizione a ½. Reazione del benzoino colloidale positiva (112222211000). R. W. negativa nel sangue e nel liquor.

Riporto in una tabella le reazioni del liquor nei sei casi di sclerosi a piastre osservati.

Tabella A.

N. dei casi	Albumina (Metodo Nissl)	Globuline (Metodo Pandy)	Linfociti per mmc. (C. Nageotte)	R. Wassermann nel sangue	R. Wassermann nel liquor	Reazione del mastice (metodo Goebel)	Reazione del benzoino	Osservazioni
1	0.40 ‰	negativo	5	negativa	negativa	floccul. (+++) a 1/2	non eseguita	forma iniziale
2	0.35 ‰	negativo	4	negativa	negativa	reaz. subposit. (±) a 1/2	non eseguita	forma iniziale
3	0.30 ‰	negativo	6	negativa	negativa	floccul. (+++) a 1/2	222222221100	f. classica
	0.35 ‰	negativo	4	negativa	negativa	floccul. (+++) a 1/2, 1/4	222222221100	(2ª p. lombare)
4	0.45 ‰	opalescenza	10	negativa	negativa	floccul. (+++) a 1/2	222222111000	f. classica
	0.40 ‰	negativa	12	negativa	negativa	floccul. (+++) a 1/4	222222221100	(2ª p. lombare)
5	1 ‰	+	18	negativa	negativa	floccul. (++) a 1/2	112222221100	f. classica
6	0.40 ‰	opalescenza	10	negativa	negativa	reaz. subposit. (±) a 1/2	1122222211000	f. classica

Il reperto del liquor dimostra una sindrome umorale quasi costante. L'albumina, tranne in un solo caso, non sorpassa mai il 0.50 ‰, le globuline (ho

messo in rilievo i risultati ottenuti col metodo Pandy perchè come reattivo è il più sensibile) sono scarsamente aumentate, i linfociti oscillano dai 4 ai 18 per cmc., la R. W. è negativa sia nel sangue che nel liquor, le reazioni colloidali sono positive o subpositive, con flocculazione sempre nella zona luetica. Nei risultati ottenuti con la reazione del Mastice ho segnato la diluizione ove si è avuto il massimo di flocculazione, per mettere in evidenza il tipo di curva ottenuto.

Prima di trarre delle conclusioni, è necessario riportare i dati degli altri osservatori, che di recente si sono occupati dello stesso argomento.

Achard ha segnalato l'interesse diagnostico che poteva avere l'associazione di un risultato negativo per la R. W. e positivo per la reazione del Benzoino Colloidale, in un caso clinico di sclerosi a piastre in cui la R. W. era negativa e la Benzoino Colloidale positiva (122202222000).

Un'altra osservazione è di Targowla e Mutermilch, che pubblicarono un caso di sclerosi a piastre, iniziatosi nel 1917. Eseguita la puntura lombare nel 1920, il liquor non presentava alcuna alterazione. Una seconda puntura lombare nell'agosto 1922 dà: pressione 50 (Claude); 36 centigr. di albumina al rachialbuminometro di Sicard; reazione Pandy lievemente positiva (+); meno di 4 linfociti per mmc. (cellule di Nageotte); reazione dell'elixir paregorico positiva (++); reazione del benzoino colloidale positiva (122212222000000); R. W. nel sangue e nel liquor negativa. Una terza puntura lombare dava i medesimi risultati.

Gli autori hanno messo in rilievo che la sindrome umorale nella sclerosi a piastre è caratterizzata dall'essere la R. W. costantemente negativa nel liquor, dall'assenza o dalla debole intensità abituale della reazione albumino-citologica e dalla flocculazione accentuata delle reazioni colloidali, concludendo che una tale formula umorale ha, come ha anche sostenuto G. Guillain, un reale interesse per la diagnostica.

Achard e Thiers hanno fatto noti altri due casi. Nel primo, controllato all'autopsia, il liquor dava R. W. negativa e Benzoino Colloidale positivo (222222222100); nel secondo, in cui A. Pettit aveva trovato delle spirochete nel liquor, la R. W. era anche negativa e la reazione del benzoino colloidale era subpositiva (111000200000).

Un ricco contributo ha portato, infine, Eskuchen, le cui deduzioni si basano sui risultati di 41 osservazioni personali. In 10 casi l'autore non ha trovato alcuna modificazione del liquor (24.4 %). La R. W. nel sangue e nel liquor è stata sempre negativa. Negli altri 31 casi a liquor patologico (75.6 %) l'autore ha trovato globuline in aumento, lieve pleocitosi e reazioni colloidali con curve a tipo luetico. Delle reazioni per le globuline la Pandy era la più costante e la più forte; la Weichbrodt era spesso più intensa della fase I. La pleiocitosi oscillava tra 6 linfociti per mmc. (cellula di Fuchs-Rosenthal) come valore minimo e 91 come valore massimo. Delle reazioni colloidali la reazione dell'oro è stata positiva in 27 casi (65.9 %), con zona massima di flocculazione dall'1.40 all'1.80: cioè sempre nella zona luetica. Reazioni a tipo luetico con la reazione dell'oro ebbero anche Weigeldt in 11 casi su 14, Stern e Poensgen in 10 casi su 14, Adams in 32 casi su 34, Moore in 20 su 28. La reazione del mastice, eseguita

da Eskuchen quasi sempre con la tecnica di Jacobsthal e Kafka (1/4-1/8000) e solo in pochi casi con la tecnica di Goebel e stabilizzazione secondo Cutting, ha dato anche flocculazione a sinistra, che andava dalla « Siphiliszacke » alla curva di paralisi. La mastice reazione e la reazione dell'oro osserva l'autore, decorsero parallele nè mai l'una era positiva senza l'altra, quantunque il grado di flocculazione fosse diverso.

Anche Riddel e Stuart ottennero con la mastice reazione flocculazione nelle diluizioni di sinistra. Del pari con la reazione del bleu di Berlino l'autore ha ottenuto forte parallelismo con la reazione dell'oro. La reazione del benzoino colloidale fu eseguita 5 volte con 5 provette e presentò due curve a tipo paralitico e un'altra a tipo luetico.

In 13 casi di sclerosi a piastre Eskuchen ha determinato il contenuto in zucchero, che in 12 casi era normale ed in un sol caso iper.

L'autore intanto non ha trovato alcun rapporto fra la gravità della forma morbosa (sclerosi a piastre) e le alterazioni del liquor, poichè si possono trovare alterazioni nei componenti del liquor all'inizio della malattia e liquor normale quando la malattia è a decorso inoltrato. Parimenti non ha riscontrato nella sclerosi a piastre alcun rapporto fra il risultato delle reazioni colloidali e l'aumento delle cellule e delle globuline, potendosi osservare una reazione colloidale fortemente positiva con scarse cellule e globulina normale.

Il fatto che le reazioni colloidali dànno sempre curve caratterizzate da flocculazione nelle diluizioni di sinistra toglie qualunque valore alle reazioni stesse nella diagnosi differenziale fra sclerosi a piastre e sifilide del sistema nervoso centrale. La differenziazione fra la sclerosi multipla associata alla sifilide non nervosa e la lues nervosa si basa, data la R. W. positiva in ambedue le sindromi nel sangue, sulla R. W. positiva nel liquor. Dai suoi risultati l'autore conclude che il quadro di reazioni caratteristico del liquor della sclerosi a piastre dimostra, nel 51.6 % dei casi, una scarsa pleocitosi, un lieve aumento delle globuline, prevalenza della reazione al sublimato sulla fase I, forti reazioni colloidali a tipo luetico, R. W. negativa nel liquor e nel sangue. Se anche nessuna di queste reazioni ha valore differenziale diagnostico di per sè sola, pur tuttavia dal comportamento delle varie reazioni tra loro si possono trarre delle utili considerazioni.

Confrontando i risultati delle osservazioni personali con quelli degli autori sopra citati si può concludere che nella sclerosi a piastre non vi è una sindrome umorale costante. Però, quando il reperto del liquor è positivo, si ha, come caratteristica peculiare, lieve iperalbuminosi, scarsa pleocitosi, aumento lieve delle globuline, reazioni colloidali positive con flocculazione nella zona luetica (generalmente con curva tipo paralisi), Weichbrodt più forte della fase I, R. W. negativa nel sangue e nel liquor.

Ma sono sufficienti queste conclusioni? I risultati delle varie ricerche sono troppo discordi fra loro e non permettono di arrestarci nella nostra disamina alla sola constatazione di essi. Abbiamo visto che Eskuchen su 41 casi di sclerosi a piastre osservati, in 10 non ha trovato alcun'alterazione del liquor. Nel caso illustrato da Targowla e Mutermich si nota che il processo morboso dopo un'evoluzione di tre anni non aveva dato alcun'alterazione del

liquor, che invece si era presentata soltanto in un secondo esame eseguito dopo cinque anni dall'inizio dell'affezione. Vi sono poi i dati di Stern e Poensgen, che hanno trovato nella sclerosi a piastre le reazioni colloidali positive anche quando il liquor era normale *in tutti i suoi elementi.* Lo stesso Eskuchen, oltre ad aver riscontrato che non vi è alcun rapporto fra la gravità della forma morbosa e le alterazioni del liquor, ha parimenti notato che non esiste alcun rapporto fra il risultato delle reazioni colloidali e l'aumento dei linfociti e delle globuline, potendosi osservare una reazione colloidale fortemente positiva con scarse cellule e *globulina normale.*

La constatazione di questo comportamento incostante ci ha spinto ad indagare maggiormente la sindrome umorale di quest'affezione. Anche perchè proseguendo i nostri studi sulla reazione del mastice, eseguita col nuovo metodo di Goebel, noi abbiamo constatato che oltre la sclerosi a piastre anche l'encefalite letargica si comporta come le affezioni luetiche e metaluetiche del sistema nervoso centrale. In questi vari processi morbosi (lues nervosa e metalues, sclerosi a piastre ed encefalite epidemica) l'intensità di flocculazione della resina mastice prevale nettamente sulla quantità delle albumine del liquor mentre in tutte le altre affezioni del sistema nervoso (arteriosclerosi cerebri, tumori cerebrali, meningiti tubercolari cerebri, morbo di Pott, ecc.), vi è una dissociazione albumino-colloidale inversa, prevalendo sempre quantitativamente le albumine sull'intensità di flocculazione.

Fatto ancora più caratteristico è che oltre ad avere lo stesso comportamento della lues e della metalues nervosa riguardo al rapporto fra albumine ed intensità di flocculazione della resina mastice (unica eccezione fà qualche caso di encefalite epidemica-cronica, in cui ho ottenuto aumento lieve dell'albumina totale e negatività della reazione del mastice) l'encefalite letargica tanto nella forma acuta che cronica e la sclerosi a piastre dànno flocculazione *sempre* nella zona luetica e nella quasi totalità dei casi con curva tipo paralisi progressiva.

La prevalenza dell'intensità di flocculazione sulla quantità di albumine tanto nella sifilide nervosa come nella sclerosi a piastre e nell'encefalite epidemica può arrivare fino al punto da aversi reazioni colloidali positive con liquor, in cui la quantità di albumina totale è normale e le globuline non sono aumentate.

Noi abbiamo avuto due casi classici di sclerosi a piastre la cui formula umorale è quanto mai interessante. Questi casi non li abbiamo precedentemente illustrati assieme agli altri per comodità di dimostrazione, poichè mettono in maggior rilievo i risultati delle nostre indagini. In uno dei due casi si aveva 0.15 ‰ di albumina totale, intorbidamento con la Pandy e con la Weichbrodt, opalescenza con la fase 1ª, reazione del mastice positiva con flocculazione di 2° grado a ½ e ad ¼; nell'altro 0.10 ‰ di albumina totale; Pandy, Weichbrodt e fase 1ª negative, reazione del mastice positiva con flocculazione di 2° grado e con curva di tabo-paralisi. Nel 1° di questi casi la prevalenza della Weichbrodt sulla fase 1ª ci rivela la presenza nel liquor in esame di albumine dovute al disfacimento del tessuto nervoso (Goebel), presenza che ci viene confermata dalla curva di paralisi progressiva data dalla

reazione del mastice, curva ch'è dovuta appunto, secondo l'ipotesi di Goebel (ipotesi da noi controllata esatta in alcune centinaia di liquor esaminati), a queste speciali albumine endogene. Noi constatiamo inoltre che pur essendo entrate a far parte nella composizione delle varie sostanze proteiche del liquor in esame queste nuove albumine endogene esse però non alterano il fattore « quantità normale » dell'albumina totale del liquor. Ammesso questo, noi possiamo spiegarci anche il secondo reperto, ch'è identico ai casi illustrati da Stern e Poensgen, in cui si ha una reazione colloidale positiva con curva di tabo-paralisi mentre il liquor è normale in tutti i suoi elementi. Data la positività della reazione del mastice con curva di tabo-paralisi, curva in rapporto diretto con la presenza nel liquor delle suddette albumine endogene, noi possiamo logicamente indurre che nella composizione delle sostanze proteiche del liquor di questo 2° caso di sclerosi a piastre sono entrate a far parte queste albumine endogene ma in tale quantità minima, che non solo non concorrono ad alterare il fattore « quantità normale » dell'albumina totale, ma non sono constatabili coi nostri mezzi di indagine.

Questa rigorosa induzione possiamo estenderla per spiegarci analoghi casi avuti durante le nostre esperienze con liquor di encefalite epidemica acuta, di alcune forme iniziali o circoscritte di sifilide cerebrale e di qualche caso di tabe stazionaria, per spiegarci, intendiamo, il fatto di avere avuto una reazione colloidale positiva isolata, senza però affermare che in questi varî processi morbosi abbia influito a far flocculare la resina mastice la stessa qualità di albumina.

Diversi fatti incontrovertibili vengono a sostegno della nostra ipotesi.

Noi abbiamo constatato nel liquor di qualche caso di lues cerebri (esaminato durante l'evoluzione del processo morboso) iperalbuminosi, aumento delle globuline e reazione del mastice positiva. Dopo intense cure antiluetiche, prima di dimettere i pazienti clinicamente guariti, noi abbiamo praticato di nuovo l'esame del liquor: ebbene a volte noi abbiamo notato che le albumine (seroalbumina e seroglobulina) erano ritornate quantitativamente normali mentre la reazione del mastice persisteva positiva o subpositiva, fatto questo che ci dimostra chiaramente come possono persistere nel liquor tracce di sostanze proteiche, dotate di qualità fisico-chimiche capaci di far flocculare la resina mastice, ma in quantità tali da non essere constatabili coi nostri mezzi di ricerca. Possiamo inoltre avere una dimostrazione sperimentale che siano sufficienti appena tracce di queste albumine per avere reazione del mastice positiva. Se noi infatti eseguiamo la reazione del mastice con un liquor di sclerosi a piastre allungato di metà e anche più con liquor normale, noi otterremo non solo la reazione del mastice positiva ma persino lo stesso tipo di curva (fattore qualitativo). Fatto estremamente importante questo specialmente quando confrontiamo questi dati con quelli che si ottengono applicando la reazione del mastice nell'esame del liquor delle altre malattie non luetiche del sistema nervoso centrale (ad eccezione dell'encefalite letargica), dove noi abbiamo ottenuto reazione del mastice negativa persino con liquor che contenevano 0.70 ‰ di albumina totale.

Che tutto dipenda da speciali qualità di albumine ce lo dimostra il comportamento del liquor di alcuni casi di encefalite letargica cronica, in cui pur essendo l'albumina totale aumentata da 0.30 ‰ a 0.40 ‰ (Pandy, Weichbrodt e fase I negative) noi abbiamo ottenuto in alcuni casi reazione del mastice negativa ed in altri casi positiva con curva di paralisi, fatto che ci indica come all'aumento della albumina totale concorrono sostanze proteiche che in questi casi non influenzano la flocculazione della resina mastice, in rapporto evidentemente con altre albumine, che possono in alcuni casi di encefalite cronica mancare.

Nell'encefalite letargica acuta abbiamo avuto invece sempre prevalenza della flocculazione ed abbiamo ottenuto reazioni colloidali positive isolate quando non vi era aumento di albumine.

Possiamo adunque trarre da questi numerosi fatti diverse deduzioni. Riguardo alla sclerosi a piastre, possiamo affermare che un processo di sclerosi può evolversi per un dato tempo senza dare alcuna alterazione del liquor (casi a liquor negativo di Eskuchen, ecc.). Possono, in altri casi, entrare a far parte della composizione del liquor delle sostanze proteiche nuove, probabilmente albumine endogene dovute al disfacimento del parenchima nervoso, le quali non sono constatabili coi nostri mezzi di indagine, non alterano il fattore «quantità normale» dell'albumina totale del liquor, ma sono però dotate di qualità fisico-chimiche tali da far flocculare sempre nella zona luetica, in genere con curva tipo paralisi progressiva, le reazioni colloidali (casi di Stern e Poensgen ed uno di osservazione personale, in cui le reazioni colloidali erano positive mentre il liquor era normale, apparentemente secondo la nostra ipotesi, nei suoi elementi costitutivi). Si possono osservare ancora dei casi di sclerosi a piastre, in cui si hanno reazioni colloidali positive mentre le suddette albumine endogene sono rivelabili con la Weichbrodt e con la Pandy, pur restando inalterato il fattore «quantità normale» dell'albumina totale del liquor (caso personale precedentemente illustrato).

Si hanno infine quei casi in cui si riscontra flocculazione intensa con le reazioni colloidali, aumento lieve dell'albumina totale, aumento lieve delle globuline (Weichbrodt in genere più forte della fase I) e lieve linfocitosi: la formula umorale caratteristica (si sottintende la R. W. negativa nel sangue e nel liquor) della sclerosi a piastre, che, nei dati di Eskuchen, si ha nel 51.6 % dei casi.

Dalle nostre ricerche noi possiamo affermare che nell'encefalite epidemica, nella sclerosi a piastre, nella lues e metalues del sistema nervoso centrale la positività della reazione del mastice può essere l'unico fenomeno biologico che ci indichi l'alterazione del liquor e che in queste tre affezioni la flocculazione nella resina mastice è sempre nelle diluizioni a sinistra (zona luetica).

Un altro risultato importante delle nostre ricerche, che merita per la sua costanza e vastità ulteriori indagini, è la dissociazione che si ha sempre fra la intensità di flocculazione della resina mastice e la quantità delle albumine (sieroalbumina e seroglobulina) del liquor: *dissociazione albumino-colloidale che si manifesta con la prevalenza assoluta dell'intensità di flocculazione della resina mastice sulla quantità delle albumine nella sclerosi a piastre, nell'encefa-*

lite epidemica, nella lues e nella metalues nervosa e colla prevalenza della quantità delle albumine sull'intensità di flocculazione in tutte le altre affezioni a carico del sistema nervoso centrale.

BIBLIOGRAFIA.

1. K. ESKUCHEN. *Die klinische Brauchbarkeit der Kolloidreactionen des Liquor cerebrospinalis.* Neurologische Centralblatt, 16 juillet 1918.
2. MOORE (J. E.). *Cerebrospinal fluid in multiple sclerosis.* Archives of Internal Medicine, janvier 1920.
3. CH. ACHARD. *Sclerose en plaques.* Journal des praticiens, 6 et 13 mai, 1922.
4. R. TARGOWLA. S. MUTERMILCH. *Sur le sindrome humorale de la sclérose en plaques.* Comptes-Rendus, 28 ott. 1922, n. 32, pag. 974.
5. CH. ACHARD et J. THIERS. *Sur les réactions du liquide céphalorachidien dans la sclérose en plaques.* Comptes-rendus de la Soc. de Biologie, n. 32, 4 nov. 1922, pag. 1006.
6. K. ESKUCHEN. *Zur Liquordiagnose der multiplen Sklerose.* Deutsche Medizinische Wochenschrift, 22 dic. 1922, pag. 1698.
7. D. PISANI. *La reazione del mastice sul liquor.* Policlinico, Sez. Medica, marzo 1923.

III.

CLINICA NEUROPSICHIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretta dal prof. G. MINGAZZINI

Paralisi acuta del nervo Peroneo e del nervo Tibiale destro nel decorso di una Tabe.

NOTA CLINICA del dott. G. SANTANGELO, assistente.

Le nevriti croniche accompagnate da atrofia muscolare più o meno pronunziata che si presentano nel corso di una tabe sono state rese note ai neuropatologi fin dal 1888 specie per opera del Déjerine e del Nonne, che illustrarono la natura, la evoluzione e la localizzazione delle atrofie muscolari, le quali rappresentano per altro una complicazione non infrequente della malattia. In genere colpiscono più frequentemente gli arti inferiori e per lo più in modo simmetrico, più raramente gli arti superiori. Agli arti inferiori l'atrofia colpisce dapprima i muscoli del piede e poi quelli della regione antero-esterna della gamba. In primo tempo si ha quindi una limitazione fino alla abolizione della motilità delle dita dei piedi e successivamente compare l'equinismo il quale, accompagnandosi ad un certo grado di varo, conferisce al piede quell'atteggiamento caratteristico che da Joffry fu caratterizzato col nome di « pied bot tabetique ». Secondo questo autore però la formazione del piede « bot », a prescindere dall'atrofia muscolare, può essere interpretata come conseguenza della eccessiva ipotonia; in questo caso l'atteggiamento abnorme può essere corretto dal paziente, mentre quando questo si produce in conseguenza dell'atrofia resta irriducibile.

La nevrite cronica isolata è stata frequentemente riscontrata nei tabici, specie a carico del peroneo e del tibiale: interessante un caso descritto da

Westphal con reperto anatomico, e che parlava in favore di una degenerazione retrograda del nervo.

Rare sono invece le paralisi che si svolgono in modo acuto ed isolatamente in uno o più nervi contemporaneamente. Con la massima frequenza sono colpiti il peroneo ed il radiale: la genesi di queste paralisi è molto oscura e l'opinione degli autori molto discorde. Oppenheim si limita a far rilevare che la loro produzione deve essere favorita dai movimenti bruschi che compiono gli ammalati in conseguenza dell'atassia, e dalla insensibilità della cute e delle parti profonde rispetto alla pressione e agli urti.

Scarsi sono i casi esistenti nella letteratura e riguardano soltanto la paralisi del n. peroneus, del n. radialis e del n. medianus. Nella nostra Clinica su 70 tabici osservati dal 1905 al 1922 non è stata mai osservata questa complicazione. Mi è sembrato quindi di notevole interesse di pubblicare il caso che ora riferirò, non solo per accrescere il numero relativamente scarso delle osservazioni fin'ora esistenti, ma anche perchè la paralisi improvvisa contemporanea del peroneo e del tibiale nella tabes non è stata fin'ora mai descritta.

Riassumerò ora brevemente i casi già noti prima di esporre quello che forma oggetto della presente nota, seguendo l'ordine cronologico:

Nel caso di Finkelburg (1889) si trattava di un paziente dedito all'alcool, nel quale nel decorso di una tabes si manifestò una improvvisa paralisi dei muscoli innervati dal peroneo destro, con reazione degenerativa parziale. L'A. ritiene che la paralisi di natura periferica sia dovuta alla posizione tenuta dal paziente prima della paralisi (seduto con le gambe incrociate una sull'altra) che cagionò una compressione del peroneo, la quale non poteva essere avvertita per la ipoalgesia presente alle estremità inferiori. L'A. ammette però che anche l'alcool possa rappresentare una causa patogenica concomitante, mentre d'altra parte è possibile che la tabes di per sè crei una disposizione particolare ad una lesione nervosa periferica.

Nel caso di Ferenczi (1903) si trattava di un paziente affetto già da 15 anni da tabes; nel quale, in seguito ad una causa perfrigerante si manifestò una improvvisa paralisi flaccida di entrambe le estremità inferiori. Successivamente si ebbe un graduale miglioramento, sicchè la paralisi rimase limitata ai muscoli innervati dal n. peroneus d'ambo i lati. L'A. interpreta la paralisi apoplettiforme, come l'effetto di una neurite multipla simmetrica primitiva.

Nel caso di Frey (1906) si trattava di un paziente affetto da tabes nel quale si manifestò una improvvisa paralisi del n. radialis sinistro accompagnato da reazione degenerativa completa. Egli ammise una paralisi da compressione la cui produzione sia stata facilitata dalla malattia stessa. Dopo un certo tempo la paralisi guarì, pur permanendo la reazione degenerativa. L'A., quindi, ritiene che queste paralisi che insorgono nel corso delle tabi, non sempre si stabilizzano; e che la reazione degenerativa in questi casi non consente di fare una prognosi infausta.

Nel caso di Gilbert Carnot (1909) trattavasi di un tabico, il quale, dopo avere dormito per qualche tempo con le braccia incrociate sul petto, allo svegliarsi notò che non poteva più muovere il braccio sinistro. L'esame obbiet-

tivo mostrò una paralisi del bicipite e del brachiale anteriore accompagnata da reazione degenerativa di questi muscoli. L'interrogatorio del paziente dimostrò ch'egli, 7 mesi prima, era stato colpito da una paralisi dell'arto superiore destro, la quale poi era scomparsa rapidamente. L'A. ammette che queste paralisi acute dei nervi periferici, per quanto rare, siano dovute al processo anatomopatologico della tabes e devono interpretarsi come analoghe a quelle dei nervi oculari, tanto frequenti nel corso delle tabi. L'analogia consisterebbe nella rapidità della comparsa, nella limitazione ad un numero ristretto di muscoli, nella rapidità di evoluzione verso la guarigione ed infine nella tendenza verso le recidive.

Oppenheim (1914) parla di un tabico osservato da Finkelburg, nel quale si manifestò una paralisi improvvisa del n. peroneus come diretta conseguenza dell'artropatia del ginocchio, che cagionava una compressione del nervo.

Heveroch (1915) ha illustrato alcuni casi di tabes nei quali ha visto insorgere improvvisamente delle paralisi limitate ad un solo nervo. Nella recensione del lavoro pubblicata nel « Neur. Zentr., 1916 » non si fa cenno del nome di questi nervi; non mi è stato possibile di consultare l'originale, scritto in lingua ceco-slovacca; l'A. fa rilevare la rarità di tali casi e nota come queste paralisi si possono avere sia allo inizio che negli stadi avanzati della malattia, per lo più non si riesce a precisarne la causa. L'atrofia muscolare, secondo Heveroch, non fa seguito sempre alla paralisi, talchè questa è guaribile o per lo meno suscettibile di miglioramento. Dal punto di vista medico-legale l'A. fa rilevare che nei casi di paralisi che apparentemente si presentano dopo un trauma, bisogna sempre accertare se sia preesistita una tabe che di per sè predispone a siffatte paralisi.

Nel caso di Sarbò (1917) trattavasi di un paziente affetto da tabes nel quale dopo 24 ore dall'applicazione di una iniezione intramuscolare di salvarsan, in corrispondenza della regione glutea si presentò una paralisi completa del peroneo dello stesso lato con reazione degenerativa. Un anno dopo, durante il sonno, si presentò una paralisi del radiale, che mostrò dopo 12 giorni una reazione degenerativa incompleta, in seguito quest'ultima paralisi migliorò notevolmente, mentre la prima (quella del n. peroneo) rimase invariata. L'A. ammette l'esistenza di un fattore endogeno che diminuisce la capacità di resistenza delle fibre motorie di fronte alle influenze esterne.

Nel caso di Demianowska (1922) si trattava di un paziente affetto da tabe nel quale, dopo mezz'ora circa di sonno (forse in cattiva posizione?) si presentò una paralisi bilaterale del n. radiale, l'A. rileva la rarità della lesione contemporanea dei due nervi, ma non crede di poterne precisare la causa.

Nella disamina dei casi testè esposti risulta che:

1) Queste paralisi acute che si presentano nel corso della tabes possono:

a) colpire inizialmente più nervi spinali per poi restare limitate soltanto ad un nervo (caso di Ferenczi);

b) colpire successivamente prima un nervo e dopo un certo tempo un altro (caso di Gilbert e caso di Sarbò);

c) colpire contemporaneamente due nervi in modo simmetrico (caso di Demianowska);

d) colpire un solo nervo isolatamente (casi di Finkelburg, Frey, Heveroch);

e) i nervi più colpiti sono il peroneo, il radiale ed il mediano.

2) Esse possono spesso regredire o per lo meno migliorare, non ostante la presenza di una R. D. completa.

3) Esse possono essere riferite o alla malattia di per sè, o all'associazione di questa con l'intossicazione alcoolica o ad un trauma o ad una compressione modica del tronco nervoso.

Il nostro caso ci darà modo di notare come siffatte paralisi nelle tabes possano colpire anche contemporaneamente due nervi non simmetrici e come i vari elementi patogenetici possano associarsi tra di loro.

Anamnesi. — Tiberti Luigi, di anni 47, contadino. Contrasse lues all'età di anni 21, che curò con tre iniezioni di calomelano. Bevitore (4-5 litri di vino *pro die*), fumatore (5 sigari *pro die*). Nessuna malattia degna di nota per lo passato.

Nel gennaio 1922 cominciò a notare una debolezza negli arti inferiori, prevalente a destra, e che era particolarmente evidente nello scendere lungo i sentieri montani, mentre nella deambulazione in pianura egli non notava alcun disturbo. Nel luglio del 1922 la debolezza aumentò al punto che anche la deambulazione ordinaria era divenuta difficile.

Nel gennaio 1923 egli non era più in grado di potere camminare, poichè, secondo quanto riferisce, non sapeva misurare i passi, mantenere la direttiva, e dopo pochi minuti si sentiva molto stanco.

Agli arti inferiori il paziente non ha mai avvertito parestesie speciali, nè dolori lancinanti; per contro ha notato frequentemente un senso di addormentamento nei polpastrelli delle dita delle mani.

Negli ultimi mesi ha notato un senso di costrizione nella regione anteriore del torace.

Da circa due mesi soffre di incontinenza modica delle urine e diminuzione della potenza sessuale.

Ai primi di febbraio 1923, per consiglio medico, iniziò una cura di iniezioni di calomelano. Gli fu praticata una prima iniezione di 5 cmc. e dopo 8 giorni una seconda da 10 cmc. in corrispondenza della regione glutea destra. Alla sera il paziente andò a letto verso le 9 e poichè il dolore dell'iniezione praticata il mattino era ancora notevole, il paziente, a scopo antalgico, si pose a dormire incrociando la gamba destra sulle sinistra per modo che la regione poplitea della gamba destra poggiava sul piano osseo offerto dalla faccia anteriore della rotula di sinistra. Dopo circa mezz'ora il paziente si svegliò e notò che tutti i movimenti della gamba e del piede destro erano impossibili, mentre erano possibili solo quelli della coscia. Notò inoltre che la sensibilità cutanea della gamba paralizzata era completamente abolita, talchè credeva che il suo arto destro arrivasse fino al ginocchio. Il sanitario consultato la notte stessa, prescrisse delle applicazioni calde e consigliò l'immediato ricovero in Ospedale.

Status del 20 febbraio 1923. — Il P. è entrato nella Clinica Neuropatologica il 18 febbraio 1923. L'E. O. fa rilevare: integri i nervi cranici. Nulla di notevole a carico dei movimenti passivi e attivi del collo e degli arti superiori. Non atassia statica. Prova dell'indice negativa d'ambo i lati.

Arti inferiori: all'ispezione si osserva che il piede destro è mantenuto in costante posizione di flessione plantare e di adduzione e che le masse muscolari della gamba e della coscia destra sono alquanto più atrofiche di quella di sinistra. Misurazioni:

circonferenza massima della gamba a D. = 28; a S. = 30;
circonferenza massima della coscia a D. = 39; a S. = 40.

Con la palpazione si rileva che le masse muscolari della gamba sinistra sono flaccide.

La motilità passiva degli arti inferiori mostra una notevole diminuzione di resistenza bilaterale, sia nei segmenti distali che in quelli prossimali degli arti stessi; essa però è più spiccata a destra.

La motilità attiva dell'arto di sinistra è possibile e completa, la forza muscolare è discreta. La motilità dell'arto inferiore destro è possibile per i movimenti della coscia e della gamba, impossibili tutti i movimenti del piede. Notevole atassia statica e dinamica d'ambo i lati.

Andatura: il P. non può camminare se non è sorretto. Egli incede a gambe alquanto divaricate, lancia avanti le gambe che poi fa ricadere in modo disordinato sul pavimento battendo il calcagno con l'arto sinistro e l'avampiede con il destro. In posizione Romberg tende a cadere subito indietro.

Riflessi: abolizione degli achillei, dei rotulei, degli adduttori, appena accennati i tendinei e periostei superiori. Pupille anisocoriche, S. maggiore della D. L'iride destra è rigida alla luce, appena reagente la sinistra: entrambe bene reagenti all'accomodazione.

Sensibilità superficiale: esiste una zona di ipoestesia tattile che interessa la superficie dorsale e plantare del piede destro. Le altre forme di sensibilità superficiali (termica e dolorifica) nella sovracitata zona e nella rimanente superficie cutanea non sono alterate.

Sensibilità profonde: *Batianestesia* limitata alle dita del piede destro. *Anapallestesia* sulla superficie dorsale dei metatarsi a destra fino ai malleoli, poi ipopallestesia sempre più degradante fino alla spina iliaca anteriore e superiore destra. A sinistra le sensibilità profonde sono in ordine. Il senso stereognostico non mostra alterazioni apprezzabili. Indolente la compressione dei tronchi nervosi periferici compresi il peroneo e il tibiale destro.

Sensi specifici normali. Il campo visivo ed il *fundus oculi* è normale d'ambo i lati. Organi interni normali. Psiche integra.

Puntura lombare: il liquido fuoriesce a pressione aumentata. Si estraggono 10 cmc. Esame del liquor: albumina 0.45; globulina presente (Pandy); reazione del mastice (metodo Goebel) positiva con curva di tabes. Reazione di Wassermann del liquor (+ + +). R. W. nel sangue (+ + +).

Esame elettrodiagnostico: reazione degenerativa completa del n. tibiale e del n. peroneo sinistro e sui muscoli da questi innervati. Ipoeccitabilità dei muscoli della coscia sinistra rispetto a quella di destra. (Vedi schema dettagliato).

Il paziente non avendo mai fatto cure antiluetiche regolari è sottoposto ad una cura mista di frizioni mercuriali e neosalvarsan.

Epicrisi. — Per ciò che riguarda la sintomatologia generale del paziente: debolezza con atessia degli arti inferiori, disturbo degli sfinteri vescicali, abolizione dei riflessi tendinei inferiori e segno di Argyll-Robertson senza dolori alla compressione delle docce paravertebrali, è evidente che essa rientra perfettamente nel quadro sintomatologico di una tabe spinale, nella quale il periodo dolorifico, come talvolta accade, è mancato quasi completamente.

Non potrebbe qui supporsi l'esistenza pregressa di una polineuritis dei plessi sacro-lombari perchè in tal caso l'atrofia sarebbe stata spiccata e sarebbero stati dolenti alla compressione i plessi nervosi corrispondenti.

Sul malato affetto da tabes si è più tardi impiantata improvvisamente una paralisi completa del piede destro. Che nel caso nostro non si tratti di un « pied bot tabetic » risulta chiaramente dalla anamnesi; difatti, mentre questo si stabilisce in modo lento e progressivo come conseguenza diretta della malattia stessa o dell'atrofia, nel nostro caso invece si è stabilita improvvisamente ed in modo apparentemente indipendente dalla malattia.

La rapidità con la quale essa si è stabilita potrebbe far ritenere che fosse conseguenza di una malacia midollare circoscritta consecutiva ad arterite lue-

tica di qualche ramo dell'arteria spinalis anterior (sacralis); complicazione che è stata descritta nel corso della tabe. Ma questa ipotesi può facilmente essere eliminata dappoichè qualsiasi processo midollare per quanto limitato avrebbe dovuto almeno in primo tempo cagionare una paralisi completa degli arti inferiori, salvo poi a circoscriversi ai gruppi muscolari corrispondenti alle cellule nervose lese delle corna anteriori (sacrali). Nel paziente invece, fin dall'inizio, la paralisi si è limitata soltanto al piede e alla gamba destra, con una topografia nettamente periferica. Anche il disturbo (ipoestesia) della sensibilità superficiale che in primo tempo era diffuso a tutto il territorio di distribuzione del n. peroneo e tibiale, si è in prosieguo sempre circoscritto come avviene nelle neuriti periferiche. Non vi è alcun dubbio, quindi, sulla natura periferica della lesione. Possiamo dire che nel caso nostro si tratta di un paziente nel quale nel corso di una tabe si è stabilita una paralisi di natura periferica completa del n. peroneo e del n. tibiale destro seguita da atrofia grave, e da reazione degenerativa dei muscoli da essi innervati.

Se noi cerchiamo ora di stabilire nel nostro caso la genesi di questa paralisi acuta complicante troviamo nell'anamnesi la presenza dei vari momenti che dagli autori sono stati invocati come cause determinanti. Dei fattori endogeni, oltre alla predisposizione creata dalla tabe stessa, troviamo in prima linea l'alcoolismo; degli esogeni dovremmo anzitutto prendere in considerazione la iniezione di calomelano che era stata praticata al mattino stesso tanto più che ciò trova un riscontro nell'osservazione di Sarbò che vide insorgere la paralisi dopo l'iniezione di Salvarsan. Però debbo subito rilevare che mentre queste paralisi periferiche acute sono state di frequente segnalate dopo l'uso di Salvarsan e riferite alla azione tossica del farmaco, lo stesso non è stato mai notato con l'uso del calomelano. Nè credo sia il caso d'invocare una possibile lesione del nervo nell'atto della iniezione, perchè in tal caso la paralisi si sarebbe presentata subito dopo. Pertanto io credo che debba invece darsi maggior valore come causa esogena alla compressione modica del tronco comune dello sciatico nel cavo popliteo cagionata dalla faccia anteriore della rotula per la posizione assunta dal paziente durante il sonno. È verosimile che questa compressione per quanto lieve, esplicandosi su nervi già intossicati dall'acool sia stata sufficiente a provocare la paralisi motoria completa delle masse muscolari da essi innervati, meccanismo, del resto, del tutto analogo a quello che si verifica nelle cosidette paralisi da sonno del n. radiale tanto comuni negli alcoolisti.

La diagnosi, quindi da porre nel caso nostro è quella di « tabe associata a paralisi acuta del n. peroneo e del tibiale » di destra dovuta probabilmente ad intossicazione e a compressione diretta.

Per quanto riguarda la prognosi del caso in parola io non credo di potere ammettere, come affermano alcuni autori, la possibilità di una restitutio ad integrum completa, sia per la gravità dell'atrofia muscolare, sia perchè la reazione degenerativa non solo è completa nel territorio del peroneo e del tibiale, ma accenna anche a diffondersi ai muscoli della coscia nei quali già si nota una modica atrofia.

TABELLA DELL' ESAME ELETTRICO.

FARADICA				MUSCOLO O NERVO ESPLORATO	GALVANICA			
D		S			S		D	
Qualità della Contr.	C. M. - D. R. m/m	C M.-D.R. m/m	Qualità della Contr.		Qualità della Contr.	C. M. - MA	C. M. - MA	Qualità della Contr.
nessuna risposta	Rocchetto chiuso	104	pronta	Nerv peroneus communis	Lieve risposta dell' extensor communis	15 CoCK CoCA	3 CoÇK CoCA	pronta
"	"	102	pronta	Musc. tibialis anticus	contraz. pigra	5 CoCK < CoCA	3 CoCK > CoCA	pronta
"	"	97	pronta	Musc. extensor digitorum longus	contraz. pigra	11 CoCK < CoCA	4 CoCK > CoCA	pronta
		91	pronta	Musc. peroneus	contraz. pigra	12 CoCK < CoCA	5 CoCK > CoCA	pronta
"	"	94	pronta	Musc. extensor hallucis	contraz. pigra	12 CoCK < CoCA	4 CoCK > CoCA	pronta
"	"	95	pronta	Musc. extensor brevis digitorum	contraz. pigra	12 CoCK < CoCA	5 CoCK > CoCA	pronta
"	"	95	pronta	Musc. interossei dorsales	contraz. pigra	11 CoCK < CoCA	2 CoCK > CoCA	pronta
"	"	94	pronta	Nervus tibialis posticus	contraz. pigra	7 CoCK < CoCA	4 CoCK > CoCA	pronta
"	"	97	pronta	Musc. gastrocnemius	contraz. pigra	7 CoCK < CoCA	6 CoCK > CoCA	pronta
"	"	95	pronta	Musc. soleus	contraz. pigra	8 CoCK < CoCA	6 CoCK > CoCA	pronta
"	"	97	pronta	Musc. flexor digitorum	contraz. pigra	7 CoCK < CoCA	5 CoCK > CoCA	pronta
"	"	96	pronta	Musc. flexor hallucis	contraz. pigra	7 CoCK < CoCA	5 CoCK > CoCA	pronta
ipoeccitabilità	—	—	pronta	Nervi e muscoli della coscia	poco pronta	formula normale	formula normale	pronta

BIBLIOGRAFIA.

1. DEJERINE-THOMAS. *Maladies de la moëlle épinière*. Edit. Bailliere, Paris, 1909.
2. DEMIANOWSKA. *Beiderseitige Radialislähmung bei tabes*. Polska Gaz. Cekarska, n. 8, 1922.
3. FERENCZI. *Tabes mit Beiderseitiger Peroneus Lähmung*. Cyooyoszt, 1903, n. 7.
4. FINKELBURG. *Ueber 2 Fälle von Tabes dorsalis mit peripherischer Peroneuslähmung*. Neur. Centr., 1889.
5. FREY E. *Tabes dorsalis mit Radialislähmung*. Neur. Centr., 1906.
6. GILBERT-CARNOT. *Paralysie du Biceps et du Brachial anterieur chez un tabétique*. Rev Neurol., 1909.
7. HEVEROCH. *Ueber akute Lähmungen bei Tabicen*. Casopis ceskych,, LIV, 1915.
8. OPPENHEIM. *Lerbuch der Nervenkrankeiten*. Verlag Julius Springer, Berlin, 1914.
9. SARBÒ A. *Peroneus und Radialislähmung bei einem Tabiken*. Gyogyaszt, 1917, n. 14.
10. WESTPHAL A. *Ueber einen durch Peroneuslähmung complicirten Fall von Taboparalyse*. Charité, Annalen 1899, XXIV.

IV.

CLINICA DELLE MALATTIE NERVOSE E MENTALI DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Direttore: Prof. GIOVANNI MINGAZZINI

Nuova teoria sul meccanismo di produzione delle reazioni colloidali del liquido cefalo-rachidiano.

Dott. DOMENICO PISANI, assistente.

Rivista sintetica con contributo originale.

Le reazioni colloidali continuano a suscitare ovunque ricerche numerose e vaste, dirette a stabilire se queste reazioni sono specifiche per la lues nervosa, se esistono e quali sono le curve specifiche, da quali sostanze è prodotta la flocculazione ed infine a quali fattori sono dovute le curve.

Purtroppo gli innumerevoli lavori scritti sull'argomento non sono stati compiuti con unico indirizzo e perciò sono pieni di dati contradittorî, di statistiche non concordanti, di ipotesi diverse. Il moltiplicarsi poi delle reazioni colloidali ha fatto dimenticare il problema centrale, la ricerca cioè dei principii su cui queste reazioni sono fondate ed ha indirizzato le esperienze verso la comparazione dei risultati, che si ottengono con le varie reazioni.

Io ho cercato di portare un contributo a questo problema basandomi sopratutto sulla valutazione obiettiva dei fatti, osservati applicando le principali reazioni colloidali su un numero considerevole di casi.

La prima questione è se queste reazioni sono specifiche per la lues nervosa.

Tratterò delle tre principali reazioni: della reazione dell'oro colloidale di Lange (1912), della reazione della gomma mastice di Emmanuel (1915) e della reazione del benzoino colloidale di Guillain, Laroche e Lechelle (1920).

Non vi è alcun autore ormai, che sostenga che la reazione dell'oro colloidale e la reazione del mastice siano specifiche e ciò in rapporto col tempo in cui queste reazioni sono state proposte. Dico col tempo, perchè noi osserviamo questo interessante fenomeno: il sorgere di ogni nuova reazione crea il vano miraggio di trovare in essa un mezzo sicuro per differenziare la lues nervosa dalle malattie non luetiche del sistema nervoso centrale. In questo primo periodo numerosi autori sostengono in base ai loro risultati che questa reazione è specifica. Coll'andar del tempo i casi di malattie non luetiche, che sono positive con la reazione colloidale in voga, si fanno numerosi e succede una seconda serie di lavori che dimostrano che la reazione non è specifica.

Fenomeno strano, poichè presuppone che i principii fisico-chimici, su cui queste reazioni colloidali sono basate, possono cambiare con l'introdurre nella pratica una nuova resina od un nuovo metallo colloidale in sostituzione di quelli già in uso.

Attualmente la discussione verte sulla reazione del benzoino colloidale, ultima delle reazioni colloidali proposte.

Mazza, Mey e Nino (1) affermano, basandosi su 110 liquidi cefalo-rachidiani esaminati che questa reazione è « très spécifique ».

M. Brègi (2) scrive: « La réaction du benjoin colloïdal est spécifique, car elle ne nous a jamais donné des résultats positifs du type syphilitique dans aucune affection ne reconnaissant pas cette étiologie ».

M. Rabeau (3) basandosi sul fatto di avere avuto reazione del benzoino colloidale negativa nell'esame del liquor di 88 ammalati, affetti da lesioni non luetiche, afferma: « la réaction du benjoin colloïdal ne semble donc être provoquée que par la syphilis ».

Gli stessi autori (4), che hanno proposto la reazione, scrivono: « Dans les maladies du système nerveux non syphilitique nous avons toujours constaté que la réaction du benjoin colloïdal était négative ».

Numerosi altri autori (Duhat et Crampon, Huber, Targowla, Giraud, Obregia e Tomescu, Mras, Benveniste, etc.), confermano il valore e la specificità di questa reazione. D'altra parte la reazione del benzoino fu trovata positiva in casi di arteriosclerosi cerebrale (Terzani) di meningite purulenta otogena (Terzani) di sclerosi a piastre (Riddle, Stewart, Achard, Torgowla, Mutermilch, Achard e Thiers) di meningite settica (Henri Dible) di tumori cerebrali (H. Dible) di meningite tubercolare (H. Dible) di paralisi pseudo-bulbare (P. Marie, H. Bouttier e Jargoulesco) di ipertensione intracranica (P. Marie, H. Bouttier e Jargoulesco). In un recente studio molto accurato A. Ferraro ha trovato reazione del benzoino positiva in due casi di tumori cerebrali, in un caso di meningite otogena, in un caso di degenerazione primitiva delle vie piramidali, in un caso di degenerazione primitiva combinata delle vie piramidali e cerebellari, in un caso di paraplegia spastica famigliare, in un caso di neoplasma delle meningi midollari, in tre casi di mielite diffusa, in un caso di neoplasma midollare, in un caso di sclerosi a piastre ed in un caso di paralisi spinale spastica di Erb.

Io ho applicato la reazione del benzoino su circa trecento liquor e nelle malattie non luetiche l'ho trovata positiva o subpositiva in quattro casi di sclerosi a piastre, in cinque di tumori cerebrali, in tre di meningite tubercolare, in due di morbo di Pott con grave sindrome da compressione ed in un caso di meningite purulenta. Gli stessi Guillain, Laroche e Lechelle hanno ottenuto reazione del benzoino subpositiva in un caso di sclerosi a piastre e positiva in diversi casi di meningite tubercolare.

Bisogna inoltre notare che questa reazione del benzoino colloidale è scarsamente differenziata. Le malattie non luetiche dànno flocculazione quasi sempre nella zona luetica e solo eccezionalmente nella zona che gli autori chiamano « zone méningitique ».

Nei miei casi di malattie non luetiche dinanzi citati, *neanche in un caso* ho avuto flocculazione nella zona meningitica ma in dieci ho ottenuto reazione positiva ed in cinque reazione subpositiva (gli autori chiamano « réaction positive » la reazione con precipitazione totale dei primi cinque tubi — « zone siphilitique de la

---

(1) S. Mazza, C. Mey et F. Nino. *Les réactions du benjoin et du mastic dans le liquide céphalo-rachidien.* Réunion biologique, etc. Comptes-rendus des Séances de la Société de Biologie, 1921, LXXXV, pag. 686.

(2) L. Brégi. *Étude sur la réaction du benjoin colloïdal dans le liquide céphalo-rachidien.* Thèse de Lille, 1921.

(3) M. H. Rabeau. *Valeur comparée de la réaction du benjoin colloïdal.* Comptes-rendus des Séances de la Société de Biologie, 22, 10, 1921, pag. 704.

(4) Guillain, Laroche e Lechelle. *La réaction du benjoin colloïdal.* Masson et C., éditeurs. Paris, 1922.

réaction» — e «réaction subpositive» la reazione con precipitazione parziale di qualcuno dei primi cinque tubi, completa o no in uno o due tubi).

Anche dalle tabelle riportate da Ferraro si nota che la flocculazione data dai liquor delle affezioni non luetiche è sempre nella zona luetica.

Gli stessi autori infine hanno notato tre casi di meningite tubercolare con curve «rappelant celle constatée dans la siphilis du névraxe» (1).

Per tutti questi fatti è lecito affermare che la reazione del benzoino colloidale può dare curve tipo luetico con numerose malattie del sistema nervoso centrale non dipendenti da lues e non è quindi una reazione specifica della lues nervosa.

Gli elementi su cui si sono basati i diversi autori nel sostenere la specificità di questa reazione sono diversi. In primo luogo il loro giudizio è dovuto allo scarso numero di liquidi cefalo-rachidiani esaminati. Inoltre si sono limitati ad esaminare i liquor di individui affetti da malattie luetiche e metaluetiche del sistema nervoso o ad esaminare il liquor di individui normali o con affezioni del sistema nervoso, che in genere dànno sempre reazioni colloidali negative (psicosi, nevralgie, coree, sclerosi laterali amiotrofiche, ecc.).

Ma vi è un altro elemento ancora più importante. Se si applicano le tre reazioni colloidali — la reazione dell'oro, del mastice e del benzoino — all'esame di molti liquor di affezioni non luetiche del sistema nervoso centrale, si nota che in parecchi casi, che dànno reazione positiva con la reazione dell'oro colloidale e sopratutto con la reazione del mastice, dànno invece reazione negativa con la reazione del benzoino colloidale. Come pure se si paragonano i risultati ottenuti applicando le tre reazioni colloidali nell'esame di molti liquor di individui affetti da lues nervosa e da forme metaluetiche, si constata che la reazione del benzoino colloidale è negativa in parecchi casi (forme di tabes frusta, di tabes monosintomatica e stazionaria, forme incipienti di lues cerebri, arteriti luetiche, ecc.) i quali dànno invece reazione positiva con le altre due reazioni.

La negatività della reazione del benzoino colloidale con liquor di forme luetiche evolutive è stata del resto riscontrata anche da altri autori (Brégi, Terzani, Ferraro, Riddle e Stewart).

Si viene quindi a dedurre che la reazione del benzoino colloidale è meno sensibile delle altre due reazioni colloidali, perchè negativa in forme luetiche del sistema nervoso stazionarie o ad andamento progressivo, che dànno reazione del mastice e dell'oro colloidale positive; la minore sensibilità è dimostrata anche dal fatto (e su questo si basavano varii autori per sostenere la specificità), che la reazione dà esito negativo con molte malattie nervose organiche non luetiche, le quali reagiscono positivamente con le altre due reazioni.

Una gran parte di questa minore sensibilità colloidale della sospensione di benzoino, relativamente, s'intende, alla sensibilità colloidale della sospensione di resina-mastice e della soluzione di oro colloidale, si deve al fatto che la sospensione di benzoino è fortemente torbida, di modo che in genere si ha solamente una flocculazione completa od incompleta della resina; mentre invece nella soluzione dell'oro colloidale si hanno numerosi e delicati cambiamenti di colore e nella sospensione di mastice, che di rado è fortemente torbida, si hanno numerosi gradi di intorbidamento e lievissimi gradi di subpositività.

Queste qualità peculiari di ogni reazione unite ai numerosi e diversi metodi, che si usano per preparare le soluzioni di oro colloidale o le sospensioni delle resine, alla qualità dei colloidi, alla maggiore o minore scrupolosità tecnica con cui queste reazioni vengono eseguite dai singoli ricercatori, dànno ragione della diversità dei risultati statistici, che si osservano fra uno sperimentatore e l'altro e dovrebbero far riflettere quegli autori che costruiscono, basandosi su elementi così variabili, innumerevoli e complicate curve specifiche.

Numerosissime ricerche comparative furono fatte fra i risultati ottenuti con le diverse reazioni colloidali e la reazione di Wassermann. La maggior parte degli

(1) Guillain, Laroche et Lechelle. Opera citata, pag. 91.

autori ha riscontrato che in tutte le affezioni luetiche del sistema nervoso centrale, rare sono le eccezioni, le reazioni colloidali sono molto più sensibili della W. R., ch'è negativa nel liquor di grandissimo numero dei casi, specialmente di pura lues nervosa, in cui invece le reazioni colloidali sono positive. La reazione del benzoino colloidale, data la sua scarsa sensibilità, in qualche affezione luetica è negativa mentre è positiva la W. R. Ciò non toglie però che la W. R. sia sempre grandemente utile in diversi casi nei quali le reazioni colloidali e gli altri elementi, che ci dà l'esame chimico del liquor, non possono farci differenziare un'affezione luetica da un'affezione non luetica del sistema nervoso centrale.

Dimostrata la non specificità delle reazioni colloidali è necessario vedere, basandosi su fatti sperimentali, se esistono e quali sono le curve cosidette specifiche.

Trattiamo prima di ogni singola reazione per poi trattenerci brevemente sulle curve in generale.

La reazione del benzoino colloidale, eseguita con 16 tubi, con i liquor normali dà una zona di flocculazione nelle diluizioni 1/32, 1/64, 1/128, 1/256 (tubo 6, 7, 8, 9). Nella paralisi progressiva, nella tabes, nelle varie forme di lues nervosa dà in genere curve caratterizzate dalla flocculazione completa od incompleta dei cinque primi tubi: non vi è alcuna curva differenziale fra paralisi progressiva, tabes e lues nervosa.

La flocculazione, specialmente nella paralisi progressiva, si può estendere fino agli ultimi tubi di destra. A volte vi è flocculazione saltuaria sicchè le grafiche delle curve sono quanto mai irregolari. Gli stessi autori (1), che hanno proposto la nuova reazione, hanno constatato questa scarsa differenziazione ed hanno affermato che la loro «réaction est une réaction de la syphilis du névraxe et non pas d'une forme spéciale de cette syphilis».

La reazione del benzoino colloidale, oltre a non dare elementi capaci di differenziare fra loro le varie forme di lues e di metalues del sistema nervoso centrale è anche poco adatta a differenziare una malattia luetica da una malattia non luetica del sistema nervoso. Gli autori hanno parlato di una flocculazione nelle diluizioni del liquor a destra — «zone méningitique» — nelle meningiti tubercolari, nella epilessia e in casi di tumori cerebrali. Abbiamo già indicato precedentemente come i liquor delle affezioni nervose non luetiche, che dànno reazione positiva, fanno flocculare la resina del benzoino quasi sempre nella zona luetica.

Weil, Dufort e Chatowitch (Réunion biologique de Lyon, 1921) in nove casi di meningiti tubercolari, confermati dall'autopsia, hanno ottenuto in tre casi soli flocculazione nella cosidetta zona meningitica, negli altri sei casi hanno avuto flocculazione dal primo al 13, al 14 tubo, come si ha in genere nella paralisi progressiva. Questi autori hanno trovato flocculazione della zona luetica anche col liquor di un bambino, che presentava fenomeni meningei conseguenti ad un'otite acuta e perfino col liquor di un ragazzo, che aveva subìto un trauma del cranio.

Adunque, secondo i dati sperimentali dei numerosi autori citati precedentemente e quelli miei, la reazione del benzoino colloidale è non solo poco sensibile ma anche scarsamente differenziata, poichè tanto con le diverse forme della lues e metalues nervosa quanto con la maggior parte delle affezioni non luetiche del sistema nervoso centrale (quando s'intende è positiva) dà quasi sempre flocculazione nella zona che gli autori hanno chiamato «zone siphilitique».

È da mettere in rilievo che *tutti* gli autori sono d'accordo nel rilevare la costanza della positività della reazione nella paralisi progressiva. Anche io, su sessanta casi di paralisi progressiva esaminati con questa reazione, ho avuto sempre reazione intensamente positiva. Giustamente Guillain, Laroche e Lechelle (2) scrivono che «la réaction du benjoin colloïdal est particulièrement et constamment intense et étendue dans le cas de paralysie générale». M. L. Brégi (3) afferma che

(1) GUILLAIN, LAROCHE et LECHELLE. Opera citata, pag. 75.
(2) GUILLAIN, LAROCHE et LECHELLE. Opera citata, pag. 69.
(3) L. BRÉGI. *Étude sur la réaction du benjoin colloïdal, etc.* Thèse de Lille, 1921.

ha avuto esito positivo nel 95 % dei risultati ed aggiunge «les cas divergents étant même anormaux et même discutables». M. R. Targowla è rimasto talmente impressionato dalla costanza della positività della reazione del benzoino colloidale nella paralisi progressiva che non solo ha diviso le reazioni positive in reazioni deboli (flocculazione fino al 9° e 10° tubo), in reazioni medie (flocculazioni fino al 10° e 11° tubo), in reazioni forti (flocculazioni fino al 12° e 13° tubo) ed in reazioni attenuate, nelle quali i primi cinque tubi non precipitano totalmente, ma ha messo questi diversi gradi di intensità della flocculazione in rapporto diretto con la maggiore o minore gravità del processo anatomo-patologico ed ha voluto anche trarre dei sicuri criteri prognostici. Questo autore (1) scrive che le «rèactions moyennes correspondent à la paralysie générale progressive commune, les réactions atténuées aux rémissions par arrêt au ralentissement de l'évolution (faible intensité de la méningo-encéphalite), les réactions fortes aux formes intenses et à marche rapide; celles-ci semblent permettre de distinguer les véritables paralysies générales aiguës ou galopantes liées à une méningo-encéphalite intense des formes à évolution accélérée du fait d'un processus toxi-infectieux surajouté. Peut-être enfin existe-t-il des processus guéris avec réaction négative».

Io ho osservato, ripetendo dopo qualche giorno nello stesso individuo l'esame del liquor, che la reazione del benzoino dà, fra un esame e l'altro, risultati diversi riguardo l'intensità e l'estensione della flocculazione. Inoltre facendo vari esami *con lo stesso liquor* di paralisi progressiva ma con diverse sospensioni di resina si hanno reazioni positive ora con maggiore ora con minore intensità di flocculazione, e ciò in rapporto con la diversa sensibilità colloidale delle varie sospensioni di benzoino: questi fatti dimostrano su quali fragili basi il Targowla ha voluto stabilire delicati criteri di diagnosi e di prognosi.

Analizziamo adesso le curve che si ottengono con la *reazione dell'oro colloidale* e con *la reazione del mastice.* La fine sensibilità colloidale di queste due reazioni, sopratutto di quella dell'oro colloidale, e quindi la maggiore differenziazione che esse presentano, hanno dato modo ai diversi ricercatori di creare un'infinita varietà di curve specifiche: curva di paralisi progressiva, curva di tabo-paralisi, curva di tabes, curva di lues cerebri, curva meningitica, ecc.

Sono queste curve davvero specifiche?

Nella reazione dell'oro colloidale *tutti* gli autori sono d'accordo sulla costanza della curva di paralisi progressiva, nella quale si osserva flocculazione intensa ed estesa fino alla diluizione ad 1/640. Oltre la curva di paralisi progressiva, con massimo di flocculazione nelle diluizioni minime (1/10, 1/80), si distinguono principalmente una curva di lues cerebri con massimo di flocculazione nelle diluizioni medie (1/40, 1/160) ed una curva meningitica con massimo di flocculazione nelle diluizioni massime (1/320, 1/10,000 o 1/10,240 a seconda dei vari metodi).

Numerosi autori (Kyrle, Brandt e Mras, Thompson, ecc.) hanno rilevato come la sifilide cerebro-spinale dà spesso, secondo Thompson nel 50 % dei casi, curva tipo paralitico, in modo che non è possibile affidarsi a dette curve per una diagnosi differenziale fra lues cerebri e paralisi progressiva. Nella tabes si hanno a volte curve simili a quelle della lues cerebri, a volte curve di paralisi progressiva, a volte curve abortive di paralisi, che, secondo Kafka, sono dovute allo spostamento a sinistra del saliente della lues cerebri: si può affermare che non vi è una curva che possa far differenziare con la goldsol una tabe da una paralisi progressiva o da una lues cerebri (Eskuchen e Flesch, Jäger e Goldstein, Stern e Poensgen, Kafka, De Sanctis e Pisani).

Per questi fatti si tende oggi a distinguere con la goldsol due sole curve: la luetica e la meningitica, curve che dovrebbero differenziare le malattie luetiche dalle malattie non luetiche del sistema nervoso centrale.

Ma i fatti distruggono quest'ultimo schematismo.

---

(1) R. Targowla. *Le liquide céphalo-rachidien, etc.* Annales de Médecine, 1921, X, n. 3.

I tumori cerebrali (Larkin et Cornwall, Thompson, Bonsmann, De Sanctis e Pisani, ecc.), gli ascessi cerebrali (Jäeger e Goldstein, Miller, Brush, Hammes e Felton, Warwich e Nixon, ecc.), le meningiti tubercolari (Jäeger e Goldstein, Grulee e Moody, Miller, Brush, Hammes e Felton, ecc.), la sclerosi a piastre (Cohen, Kaplan, Clelland, Crinis e Frank, Eskuchen, Moore, Bonsmann, Thompson, De Sanctis e Pisani, ecc.), l'encefalite epidemica (Barker, Cross e Erwin, Davis e Kraus, Findley e Shiskin, Thompson, Arias, ecc.), le meningiti purulente del cervello (De Sanctis e Pisani), l'arteriosclerosi cerebrale (Kafka, Bieberfeld, ecc.), dànno spesso curve luetiche in modo ch'è assolutamente impossibile affidarsi solo alle cosidette curve specifiche per basare una diagnosi differenziale fra una lues nervosa ed una malattia non luetica del sistema nervoso.

La reazione del mastice, eseguita anche con l'ultima tecnica perfezionata da Kafka, non dà risultati diversi dalla reazione dell'oro colloidale: bisogna anzi notare che la reazione del mastice è positiva in un numero maggiore di casi che non la reazione dell'oro colloidale con i liquor delle malattie non luetiche del sistema nervoso centrale ed in un gran numero di casi con curve non luetiche (Eskuchen, Bonsmann, Keidel e Moore, De Sanctis e Pisani).

Le curve sono diverse a seconda delle varie modalità di tecnica usate (metodo di Emanuel, metodo Kafka-Jacobstahl, metodo Eskuchen, metodo Kafka, metodo Goebel).

Adoperando il metodo Kafka-Jacobstahl coi liquor dei processi luetici e paraluetici si ottiene una curva caratterizzata da due fasi di flocculazione (la prima fra le diluizioni 1/4, 1/32 e la seconda con maximum a 1/8000), separate fra loro da una fase negativa (fra le diluizioni 1/128 e 1/500), mentre coi liquor delle meningiti purulente o tubercolari si ha una curva il cui massimo di flocculazione varia fra le diluizioni 1/32, 1/64 (Kafka), fra le diluizioni 1/125, 1/250 (Kafka-Jacobstahl), alla diluizione 1/256 (Eskuchen).

Il secondo maximum di flocculazione, che si ha nelle curve luetiche, è dovuto all'azione precipitante della soluzione di Na Cl adoperata. In questo metodo la fase negativa, che separa i due optimum di flocculazione, si deve alla forza di protezione normale posseduta anche dal liquor patologico e che annulla, più o meno completamente, l'azione flocculante delle sostanze che determinano il primo maximum di flocculazione (Eskuchen). Nei metodi più recenti si adoperano soluzioni di sale isotoniche al liquor, in modo da evitare l'azione isolata del sale (Kafka, Goebel). Ciò ha permesso a Goebel di sopprimere la seconda parte della curva e di procedere a solo sei diluizioni del liquor per eseguire la reazione (1/2, 1/64).

Ho applicato questo metodo di Goebel nell'esame di oltre seicento liquidi cefalorachidiani. Riferisco brevemente sulle curve ottenute.

In 95 casi di paralisi progressiva ho ottenuto 83 curve di paralisi progressiva e 12 curve di tabo-paralisi; in 12 casi di tabo-paralisi ho ottenuto 6 curve di tabo-paralisi e 6 curve di paralisi progressiva.

In 34 casi di tabes ho ottenuto in 20 casi curve di tabes, in 7 casi curva di paralisi, in 6 casi curva di tabo-paralisi ed in un caso curva di lues cerebri.

In 35 casi di lues nervosa ed in 8 di heredo-lues ho ottenuto in 32 casi curva di lues cerebri, in un caso curva di paralisi progressiva, in due casi curva di tabo-paralisi, in tre casi curva di tabes, in cinque casi curve caratterizzate dal massimo di flocculazione nelle diluizioni a destra (1/32, 1/64). Su oltre 400 liquidi cefalo-rachidiani di malattie non luetiche del sistema nervoso ho ottenuto reazione positiva o subpositiva (non ho considerato i gradi di intorbidamento) in 67 liquor e precisamente nei tumori cerebrali e midollari, nell'encefalite epidemica, nella sclerosi a piastre, nelle meningiti tubercolari del cervello, nei tubercolomi del cervello, negli ascessi cerebrali, nel morbo di Pott, nelle demenze encefalo-malaciche e nell'arteriosclerosi cerebrale.

Su sessantasette liquor di affezioni non luetiche a reazione del mastice positiva solo in 18 ho ottenuto curve con massimo di flocculazione nelle diluizioni a destra

(in 5 casi di meningite tubercolare del cervello, in due casi di meningite purulenta del cervello, in tre casi di morbo di Pott, in un caso di demenza encefalo-malacica, in un caso di ascesso subdurale e in sei casi di tumori cerebrali).

Negli altri 49 liquor a reazione del mastice positiva ho ottenuto in 22 casi curve tipo paralisi progressiva (un caso di morbo di Pott, 2 di tumori cerebrali, 11 di encefalite epidemica e 8 di sclerosi a piastre), in sette casi curve tipo tabes (due casi di meningite tubercolare del cervello, due di tubercolomi del cervello, due di tumori cerebrali ed uno di sclerosi a piastre), in 20 casi curve tipo lues cerebri, cioè con massimo di flocculazione ad 1/8 (in un caso di meningite purulenta del cervello, in tre di meningite tubercolare del cervello, in uno di morbo di Pott, in uno di arteriosclerosi cerebrale a focolaio, in uno di demenza encefalo-malacica, in uno di gliosis medullae, in uno di ascesso cerebrale, in tre di tubercolomi del cervello ed in otto di tumori cerebrali).

Se avessi considerato i gradi di intorbidamento. come fanno molti ricercatori. avrei ottenuto un numero molto più grande di curve luetiche e sopratutto curve tipo paralisi progressiva con i liquor di affezioni non luetiche del sistema nervoso centrale: infatti è frequentissimo l'intorbidamento delle prime diluizioni del liquor.

Da questa rapida analisi dei risultati che si ottengono con le varie reazioni colloidali risulta chiaramente che *non esistono curve specifiche, in sensu strictiori, ma solo curve più o meno costanti*.

In tutte le reazioni colloidali si nota la costanza veramente straordinaria della curva della paralisi progressiva: le altre curve delle affezioni nervose luetiche sono molto meno costanti e più o meno differenziate. Le malattie non luetiche dànno curve estremamente incostanti, tranne la sclerosi a piastre e l'encefalite letargica, che dànno curve con massimo di flocculazione *sempre* nella zona luetica e sopratutto curve tipo paralisi progressiva.

I fatti dunque dimostrano la non specificità delle reazioni colloidali e l'inesistenza di curve specifiche.

A conclusioni eguali è arrivato precedentemente Rizzo in un suo lavoro sulla W. R. e sulle reazioni a precipitazione colloidale.

Entro adesso nel folto del problema trattenendomi brevemente a considerare le molteplici ipotesi ed i vasti studi fisico-chimici eseguiti dai diversi ricercatori per stabilire la natura delle sostanze, che producono la flocculazione ed in ispecial modo le curve.

Non seguo alcun ordine cronologico nell'esporre dati e ricerche, ma uso degli uni e delle altre, secondo che richiedono la chiarezza e la comodità di discussione.

È necessario far precedere brevi ed elementari nozioni sui colloidi, poichè riportano ad un'unica base teorica le diverse reazioni colloidali.

I colloidi furono divisi in colloidi di sospensione (Höber) o suspensoidi o colloidi idrofobi ed in colloidi di emulsione (Ostwald) emulsoidi o colloidi idrofili (Perrin).

I suspensoidi sono colloidi instabili, poichè bastano piccole quantità di elettroliti (sali) per precipitarli e questa precipitazione è irriversibile (colloidi irriversibili). Al contrario gli emulsoidi sono colloidi stabili poichè sono precipitati solo da grandi quantità di sali e la precipitazione è riversibile.

Ai colloidi instabili appartengono la maggior parte dei colloidi artificiali (metalli colloidali, sospensioni di resine, ecc.), agli emulsoidi i colloidi naturali (albumine, globuline, glicogene, lecitine, colesterine, diastasi, ecc.).

I metalli colloidali sono costituiti da particelle (micelle di Naegeli) visibili all'ultra microscopio. Queste particelle furono misurate e Zsigmondy ha constatato che le particelle dell'oro colloidale oscillano da 0.05 a 0.002 micron.

Le sospensioni colloidali delle resine (mastice, benzoino, ecc.), sono costituite da sferule di volume ineguali. Le medesime leggi fisiche regolano questi colloidi artificiali, le cui micelle o sferule in soluzione o sospensione se sono passate da una corrente elettrica (Linder e Picton, 1895) vanno a depositarsi o all'anode (colloidi anodici) o al catode (colloidi catodici). Gli anodici sono formati da particelle

a carica elettrica negativa (sospensioni di mastice, di benzoino, di caolino, di silice, ecc.), i catodici da particelle a carica elettrica positiva (idrossido di ferro, ecc.). La flocculazione dei colloidi instabili per l'aggiunta di piccole quantità di elettroliti è dovuta ai ioni del sale impiegati: i colloidi positivi sono flocculati da ioni negativi ed i colloidi negativi da ioni positivi (regola di Hardy, 1889).

I raggi B del radium, a carica negativa precipitano un colloide positivo come l'idrato ferrico e non un colloide negativo come l'argento colloidale (Hardy, Henri e Mayer).

È stato inoltre notato (Hardy, Schulze, Postenak) che più della natura chimica del ione precipitante ha importanza la valenza (segno e grandezza della carica elettrica), poichè un ione ad es. trivalente ha un potere precipitante ben più forte di un ione bivalente e monovalente (regola di Schulze).

Vi sono poi le reazioni fra colloidi. Mescolando due colloidi instabili di segno contrario si precipitano reciprocamente (Linder e Picton). Più complesso è il fenomeno mescolando fra loro colloidi stabili, però la precipitazione dipende sempre principalmente dalla carica elettrica opposta (1).

La flocculazione dei metalli colloidali e delle sospensioni colloidali di resine è dovuta dunque alla scarica delle micelle e delle sferule indotta da raggi X, da elettroliti o da colloidi di carica elettrica opposta.

Grande importanza per la flocculazione ha il grado di dispersità delle sospensioni colloidali (Buxton e Teague): sospensioni con alto grado di dispersità, a determinati rapporti, flocculano completamente mentre sospensioni con basso grado di dispersità, qualunque sia il loro rapporto, non flocculano mai completamente.

Se invece si aggiunge un colloide stabile ad un colloide instabile ad es. albumina ad una soluzione di goldsol si osserva che non solamente non avviene la precipitazione dell'oro colloidale ma che il goldsol è protetto dall'azione flocculante di un elettrolita «probablement parce que l'or et l'albumine se sont adsorbés réciproquement, et que chaque particule d'or est enrobée par un couche du colloïde hydrophile» (2).

La quantità di colloide stabile necessaria per ottenere la protezione del goldsol dalla flocculazione indotto da un elettrolita è molto differente da un albuminoide all'altro e Zsigmondy lo ha stabilito per ciascun caso («Goldzahl»), trovando così un mezzo per differenziare fra loro i corpi albuminoidi. Il principio di Zsigmondy è stato successivamente applicato da Axenfeld e da Brécin nello studio dei liquidi organici normali e patologici (sangue, bile, urina, essudati, sieri, ecc.).

Lange successivamente volle ricercare come si comportavano con l'oro colloidale i sieri normali ed i sieri luetici. Non avendo ottenuto alcun risultato applicò le stesse ricerche nell'esame dei liquidi cefalo-rachidiani e notò che mentre i liquor normali lasciavano inalterata la soluzione di oro colloidale i liquor patologici inducevano una flocculazione del goldsol. Lange ammise che le albumine del liquor patologico, al contrario di quelle del liquor normale, flocculavano l'oro colloidale e spiegò le curve che si ottenevano nelle diverse malattie non con la quantità ma con la qualità delle sostanze proteiche.

Muhsam, sostenendo il principio di Zsigmondy, a proposito della reazione del goldsol, affermò che quanto più è elevato il contenuto di albumine del liquor tanto più sono sufficienti piccole quantità di esse per proteggere una data quantità di oro colloidale dalle precipitazioni indotte da una determinata quantità di cloruro di sodio. Fu facile ad Eskuchen obbiettare che applicando questo principio si dovrebbe avere la reazione dell'oro colloidale negativa quanto più il contenuto di albumine è aumentato mentre si ha proprio l'opposto e la flocculazione diviene intensa parallelamente all'aumento patologico delle albumine.

Con queste prime contradizioni cominciarono gli studi sulle reazioni colloidali, che andarono sempre più complicandosi col moltiplicarsi delle reazioni.

---

(1) LAMBLING. *Précis de Biochimie*. pag. 47. Masson. Éd. Paris, 1921.
(2) IBIDEM. *Op. cit.*, pag. 47.

La maggior parte degli studiosi attribuisce alle albumine del liquor (in senso lato) la possibilità di far flocculare le resine ed i metalli colloidali e di produrre le varie curve differenziali.

Eicke ha considerato la reazione dell'oro colloidale parallela alle reazioni delle globuline e più sensibile della linfocitosi: sempre però indipendente da questi due elementi.

Kafka coll'impiego di concentrazioni varie di solfato di ammonio ha prodotto una precipitazione frazionata di diverse globuline: nei processi meningei acuti con una soluzione di solfato di ammonio al 28 % ha notato un precipitato dato dalla fibrino-globulina e dal fibrinogeno; nella lues cerebri e nella tabes con la soluzione di solfato di ammonio al 40 % ha osservato la precipitazione della globulina; nella paralisi progressiva dell'euglobina con una soluzione di solfato di ammonio al 33 %. Basandosi su queste esperienze Kafka ha messo le curve cosidette specifiche della reazione dell'oro colloidale in rapporto diretto con queste globuline chimicamente diverse.

Fischer ha dato una dimostrazione sperimentale dell'ipotesi di Kafka. Con l'aiuto del metodo della precipitazione frazionata delle globuline introdotto da Kafka, l'autore ha precipitato separatamente queste frazioni di globuline ed ha potuto dimostrare che esse, a parità di concentrazione, flocculano con forza diversa il goldsol. L'autore inoltre ha constatato che con soluzioni delle intere globuline si ha quasi una proporzione matematica fra l'intensità e l'estensione del maximum di flocculazione del goldsol e la concentrazione della soluzione di globuline. Miscele artificiali di globuline e di albumine mostrano che coll'aumentare della quantità delle albumine la flocculazione del goldsol diminuisce.

Recentemente Kafka ha ancora sostenuto che sulla produzione delle curve hanno grande importanza le qualità diverse di globuline, mentre hanno scarso valore la quantità e lo stato fisico di queste sostanze proteiche.

Un recente studio sulla goldsol è stato fatto da Bieberfeld (laboratorio di Kafka). Anche questo autore, seguendo Kafka e Fischer, ha eseguito la goldsol colle frazioni di globuline isolate con la precipitazione frazionata ed ha trovato differenze essenziali fra i liquor dei paralitici ed i liquor dei meningitici. Quest'autore divide in due gruppi, rispetto al comportamento del goldsol, le malattie del sistema nervoso centrale: da una parte pone i liquor dei luetici e dei paralitici, dall'altra i liquor delle meningiti non luetiche e tende ad annettere a questo gruppo i tumori midollari e cerebrali. Quest'ultimo gruppo reagisce con il goldsol (flocculazione tra le diluizioni 1/320-1/1280) come reagiscono gli elementi del sangue (siero, plasma, elementi corpuscolari). Le differenze qualitative dei corpi reagenti del liquor dei luetici da una parte e del liquor dei meningitici e del sangue dall'altra sono, secondo Bieberfeld, la causa vera delle curve differenziali mentre hanno un'importanza secondaria lo stato fisico delle albumine e i loro rapporti quantitativi.

Riguardo alle curve questo autore ha osservato la costanza della curva della paralisi progressiva, che nei suoi dati viene modificata dalla terapia con la malaria, sebbene non abbia trovato un rapporto diretto fra il miglioramento clinico e la modificazione della curva di paralisi.

L'introduzione nella pratica della reazione del mastice ha dato luogo ad altri studi. Eskuchen per spiegare le varie curve e sopratutto il doppio maximum di flocculazione, quale si ha nelle malattie luetiche e metaluetiche, ha sostenuto che il secondo maximum è dato dall'azione flocculante del cloruro di sodio, avvalorando questa sua ipotesi col fatto che anche i liquor normali flocculano in presenza di sali nelle forti diluizioni. L'autore spiega la fase negativa, che intercede fra i due optimum di flocculazione, con l'azione protettiva posseduta anche dal liquor patologico, la quale neutralizza l'azione delle sostanze precipitanti, che hanno prodotto il primo maximum di flocculazione: quest'azione protettiva a causa delle diluizioni crescenti del liquor va diminuendo e permette la flocculazione indotta dall'elettrolita nel secondo maximum della curva. Riguardo all'unico maximum di floccula-

zione, che si ha nelle malattie non luetiche, Eskuchen crede sia dovuto a differenze qualitative fra le albumine dei liquor patologici. .

Una nuova ipotesi è stata emessa da Goebel circa la genesi delle curve che si ottengono con la reazione della mastice. Partendo sempre dal concetto che la proprietà caratteristica di una curva è data dal massimo di flocculazione ad una data concentrazione, osserva come esistano due soli tipi fondamentali di curve: il tipo della paralisi progressiva ed il tipo del siero di sangue puro. Dalla combinazione di questi due tipi fondamentali di curve si possono far derivare gli altri. Goebel ha osservato come la fase I del metodo di Nonne e la reazione di Weichbrodt stiano in rapporti caratteristici con le curve fondamentali della reazione del mastice: quanto più è positiva in un liquor la reazione di Weichbrodt in rapporto alla fase I del metodo di Nonne-Appelt, tanto più la curva della reazione del mastice è del tipo della paralisi progressiva; viceversa, quanto più prevale la fase I di fronte alla reazione di Weichbrodt, tanto più la curva della reazione del mastice si avvicina alla curva tipica del siero di sangue puro. Il Goebel ha trovato la reazione di Weichbrodt positiva in essudati pleurici, che gli hanno dato, con la reazione del mastice, le curve più pure e più spiccate di paralisi. Il siero di sangue reagisce quasi negativamente alla Weichbrodt, mentre è fortemente positivo alla fase I; del pari nelle meningiti spesso la Weichbrodt è negativa mentre la fase I è positiva. Nei liquidi cefalo-rachidiani da compressione del midollo una fase I positiva è dovuta agli elementi del sangue fuoriusciti dai vasi, resi permeabili dalla stasi, mentre invece una Weichbrodt positiva ci indica un'alterazione del tessuto nervoso.

Secondo quest'ipotesi del Goebel si hanno nei liquidi cefalo-rachidiani patologici due qualità di albumina, con proprietà chimiche diverse: le une dovute alle alterazioni dei vasi e delle meningi, le altre dipendenti dal disfacimento del tessuto nervoso. Quindi se le albumine di origine vaso-meningeale reagiscono con una fase I fortemente positiva e le albumine dovute alla distruzione del tessuto nervoso reagiscono con una Weichbrodt positiva si può, ammessi i rapporti diretti tra queste reazioni e le curve fondamentali della reazione del mastice, indurre, dal comportamento di questo reazione, se predomini un'alterazione del sistema vasale e meningeale o se invece una distruzione della sostanza stessa del cervello o del midollo spinale. Le curve della paralisi progressiva, della tabo-paralisi, della tabe, della sclerosi a piastre molto simili fra loro dimostrano un'alterazione della sostanza cerebrale e midollare, mentre le curve della lues cerebri sono bene spiegate con una partecipazione del sistema vasale e delle meningi, specie le curve più ripide, che furono osservate da Goebel nelle forme più acute di lues cerebri.

Importanti sono gli studi eseguiti sulla reazione del benzoino colloidale. Guillain, Laroche e Lechelle hanno notato che la reazione del benzoino colloidale non ha alcun rapporto con l'albumina totale del liquor. Questi autori hanno osservato liquidi cefalo-rachidiani contenenti notevole aumento di albumina totale dare reazione del benzoino colloidale negativa. Inoltre nei processi luetici e metaluetici del sistema nervoso centrale gli autori non hanno constatato un rapporto diretto fra la quantità delle albumine e l'intensità della reazione del benzoino colloidale: liquor contenenti 0.45-0.50 ‰ hanno dato reazione del benzoino positiva fino al tubo 10-11, mentre liquor contenenti 0.70-0.80 ‰ di albumina totale hanno dato flocculazione del benzoino fino al tubo 5-6. Gli AA. hanno invece notato che la reazione del benzoino colloidale coesiste con l'aumento delle globuline, ma osservano che la reazione del benzoino colloidale non è dovuta solamente all'aumento delle globuline del liquor ma a speciali fenomeni elettrici.

Targowla non ha mai notato la reazione del benzoino colloidale positiva nella zona luetica in assenza di globuline ed ha trovato che l'intensità della reazione è spesso in rapporto con la reazione di Pandy. Questo autore avendo constatato reazione del benzoino negativa nell'esame di due liquor di malati non luetici malgrado

ci fosse aumento delle globuline ha indotto che nella paralisi generale e nella sifilide nervosa vi sono delle globuline con qualità fisico-chimiche speciali.

Rabeaux non ha del pari trovato rapporto fra quantità di albumina e reazione del benzoino, che ha trovato negativa con liquor non luetici contenenti gr. 7 ‰ di albumina e con liquor di luetici contenenti 0.50-0.70 ‰ di albumina (dimostrazione evidente della scarsa sensibilità di questa reazione come io ho sostenuto): quest'autore non ha mai trovato reazione del benzoino positiva con tasso normale di albumina. Non fu trovato alcun parallelismo fra *reazione del benzoino e linfocitosi*: questa reazione, come le altre aggiungo, può essere positiva con linfocitosi modica e negativa con fortissima linfocitosi (Guillain, Laroche e Lechelle). Del pari non vi è alcun rapporto fra il tasso dei cloruri, del glucosio (Guillain, Laroche e Lechelle) dell'urea (Guillain, Laroche e Lechelle, Duhot e Crampon) e la reazione del benzoino colloidale.

Uno studio di grande importanza è stato eseguito da Macheboeuf (Laboratorio di Bertrand dell'Istituto Pasteur) per stabilire il meccanismo di produzione della reazione del benzoino.

Questo autore con diluizioni progressivamente decrescenti di sali a ioni positivi o negativi bivalenti ha ottenuto flocculazione del benzoino colloidale a diluizioni altissime con il cloruro di calcio [ioni positivi bivalenti (Ca + +)] mentre che col solfato di potassio [ione positivo monovalente (K +) e ione negativo (SO^4 — —) bivalente] la concentrazione necessaria alla flocculazione è stata di molto superiore. Il Kcl, come + e — monovalente, ha pochissima azione flocculante. Da queste esperienze è risultato che le micelle del benzoino colloidale sono caricate negativamente, perchè sono scaricate e flocculate da ioni positivi. Macheboeuf ha ripetuto col benzoino le esperienze classiche che avevano fatto Linder e Picton per i colloidi nello stabilire il fenomeno del trasporto elettrico dei colloidi o cataforesi (1895). L'autore, studiando all'ultramicroscopio lo spostamento delle micelle di benzoino colloidale poste in un campo elettrico, ha osservato che le micelle si spostano verso il polo positivo in senso inverso alla corrente e che quindi sono caricate di elettricità negativa (colloidi anodici).

Guillain, Laroche e Macheboeuf hanno ricercato inoltre l'azione separata dei sali, delle albumine e delle globuline adoperando il metodo dell'ultrafiltrazione di Malfitano e la dializzazione del liquido cefalo-rachidiano attraverso un sacco di collodion.

Gli autori hanno trovato che i sali del liquido cefalo-rachidiano separati con uno dei due predetti metodi non hanno nel loro insieme alcun'azione flocculante sul benzoino colloidale nella concentrazione in cui essi si trovano nel liquido cefalo-rachidiano normale o sifilitico. Le sostanze proteiche liberate per dializzazione completa dalle globuline, non hanno alcun'azione flocculante neanche se vi si aggiungano i sali separati con i predetti metodi, mentre invece il liquor separato dai sali ma contenente le proteine e le globuline ha una debole azione flocculante. Ricostituendo il liquido cefalo-rachidiano, mescolando i sali, le albumine e le globuline si ottiene coi liquor luetici una curva di flocculazione tipo luetico e coi liquor normali una curva di precipitazione tipo normale. Questa ricostituzione del liquor, dicono gli autori, si può fare indifferentemente tanto con i sali provenienti da un liquor normale quanto con quelli separati da un liquor luetico. Gli autori concludono che da queste loro ricerche risulta che, nella reazione del benzoino colloidale, le albumine non hanno azione flocculante e che solo le globuline hanno azione flocculante mentre i sali agiscono come mordenzatori favorendo per la presenza di ioni positivi bivalenti (Ca + +) la scarica delle micelle di benzoino caricate negativamente.

Questi studii degli autori francesi hanno finalmente riportato la reazione del benzoino, e quindi, secondo il mio parere, tutte le reazioni colloidali, alle leggi di biochimica, che regolano i rapporti fra colloidi e colloidi, fra colloidi e sali; leggi scoperte molti anni prima che le reazioni colloidali entrassero casualmente nella pratica medica.

Accanto a questi ricercatori, che in base a numerose esperienze, hanno attribuito la flocculazione delle reazioni colloidali alle sostanze proteiche del liquor patologico e sopratutto alle globuline, ve ne sono altri, e ne cito i principali, che hanno emesso altre ipotesi, tutte però unilaterali ed in contrasto stridente colla complessità delle reazioni colloidali del liquor.

Zaloziecki ha creduto di poter mettere in rapporto la positività delle reazioni colloidali nelle malattie luetiche più con processi immunitarii che con le albumine del liquor, senza per altro dare alcun argomento a sostegno di questa sua ipotesi.

Neufeld ha affermato che la flocculazione è dovuta a processi fermentativi indotti dall'azione di speciali enzimi (trombina ed antitrombina), però il Fischer gli ha fatto osservare la inammissibilità di questa ipotesi sia perchè nessuna prova è stata data sull'esistenza di questi enzimi, che non si possono preparare allo stato di purezza essendo collegati sempre ai corpi albuminoidi, sia perchè dovrebbero essere dializzabili, il che non si concilia con la natura colloidale degli enzimi.

Späet, basandosi su complicate esperienze, che furono dimostrate prive di alcun serio valore da Fischer, volle sostenere che la flocculazione dipendesse da anticorpi luetici.

Una nuova ipotesi è stata emessa di recente da Pietravalle.

Questo osservatore, in una prima serie di esperienze, ha trovato che i cationi bivalenti del calcio posseggono un'azione inibitrice sul fenomeno dell'emolisi. Gli sorse allora l'idea di ricercare se nel siero di sangue luetico fosse aumentato il calcio ed afferma di aver trovato la quantità di calcio nel siero positivo venti volte superiore a quello del siero negativo. L'autore concluse che il siero luetico con W. R. positiva si distingue dal siero normale per aumento notevole e costante del calcio, il quale, a dosi piccolissime, rende più facilmente precipitabili i colloidi del siero e ne determina la precipitazione in presenza di colloidi dell'antigene, i quali sono molto più sensibili all'azione del calcio. Le cosidette reagine luetiche, afferma l'autore, trovano la loro spiegazione nell'aumento del calcio, il quale, aggiunto in dosi minime ad un siero negativo rispetto alla W. R., lo fa reagire positivamente in presenza di antigene.

Pietravalle dice che anche nel liquido cefalo-rachidiano luetico si trova quasi sempre aumento del calcio e se esso dà una scarsa percentuale di W. R. positive ciò si deve alla sua alcalinità. Continuando su queste premesse egli porta la sua ipotesi ad estreme conseguenze e coinvolge anche la reazione di Lang, che trova « la sua spiegazione nell'aumento del calcio del liquido cefalo-rachidiano ». Bastano infatti, scrive Pietravalle, quantità infinitesime di calcio aggiunte ad un liquor normale per determinare la flocculazione dell'oro colloidale. Per provocare questa reazione dell'oro la quantità di calcio necessaria è di molto inferiore a quella occorrente per una W. R. positiva. Anche qui il calcio è in funzione della reazione del mezzo e questo spiega perchè la flocculazione non sia in rapporto con la concentrazione del liquor, ma si determini spesso in diluizioni ulteriori con la diminuzione dell'alcalinità. Si può infatti inibire completamente la flocculazione dell'oro colloidale provocata da un liquor patologico, alcalinizzando la miscela con una dose ottima di Na OH n/10 che varia a secondo il grado di flocculazione determinato dal liquor.

Quest'ipotesi di Pietravalle è però contradetta da altri autori. Muggia della Clinica Medica di Genova non ha riscontrato alcun aumento apprezzabile del calcio sul siero di sangue dei luetici. Rapisardi della Patologia Medica di Roma, non ha trovato del pari alcun aumento del calcio sul siero di sangue dei luetici. Inoltre questo autore precipitando il calcio con l'ossalato di ammonio ha ottenuta la W. R. positiva ed immutata nella sua intensità.

Ricerche eseguite da me e da Santangelo sui liquor ci hanno permesso di concludere che il calcio non ha alcun'azione sulla flocculazione delle micelle colloidali di oro e delle sferule delle resine in sospensione, poichè decalcificando completamente i liquor patologici noi abbiamo ottenuto lo stesso tipo di curva osservato prima della decalcificazione. Inoltre incenerendo il liquor e sciogliendo le ceneri

provenienti dalla calcinazione di liquor di paralitici a reazioni colloidali positive in un mestruo con reazione identica a quella ottenuta primitivamente dal liquor, noi abbiamo notato che le reazioni colloidali sono negative. Queste nostre esperienze dimostrano chiaramente che l'ipotesi di questo autore è in contrasto, per la sua unilateralità, con la grande complessità del meccanismo di produzione delle reazioni colloidali del liquor.

Da tutto questo immane lavoro compiuto dal 1912 in poi, unifico le ricerche fatte per ogni reazione, mi sembra che si possa affermare che il fenomeno elettrico della flocculazione delle micelle dei metalli e delle sferule delle sospensioni di resine nelle reazioni colloidali sia dovuto alle diverse sostanze proteiche del liquor patologico, che in presenza di sali assumono una carica opposta ai colloidi artificiali: condizione favorevole all'esplicarsi del fenomeno sarebbe una lieve acidità del liquor. Le curve differenziali sarebbero dovute, secondo la maggior parte degli autori, alla qualità diversa delle globuline, non avendo le albumine alcun'azione flocculante.

Facendo un lavoro di semplificazione, bisogna guardare il vasto fenomeno da un punto di vista generale senza perdersi nelle piccole differenze esistenti tra i diversi sistemi colloidali, sopratutto dovute alla loro diversa sensibilità colloidale, noi abbiamo essenzialmente nelle diverse reazioni colloidali un gruppo di curve tipo luetico ed un gruppo di curve tipo meningitico: dal primo gruppo bisogna staccare un tipo di curva speciale per la paralisi progressiva, tipo di curva che tutti (unico punto in cui non vi è disaccordo), hanno rilevato di un'eccezionale costanza, il secondo gruppo che dovrebbe comprendere tutte le affezioni non luetiche è di un'incostanza straordinaria. Mi sembra che l'ipotesi emessa da Goebel per spiegare le curve della reazione del mastice è l'unica ipotesi che ha a suo favore un'innumerevole serie di fatti.

Venuto a queste conclusioni che le reazioni colloidali hanno tutte un'unica base teorica, che nessuna di esse è specifica e che esistono curve più o meno costanti in rapporto alle diverse globuline, ho indirizzato le mie ricerche comparative tra l'intensità di flocculazione e le globuline, per vedere se l'ipotesi di Goebel, ch'è la più logica e che infine si avvicina a quella di tutti gli altri autori, è vera di fronte al rigido controllo dei fatti sperimentali.

Ho scelto per le mie esperienze fra le diverse reazioni, per la sua semplicità di tecnica e per la sua squisita sensibilità tanto per le affezioni luetiche quanto per le non luetiche, la reazione del mastice eseguita col metodo Goebel, anche perchè in essa è soppressa la seconda parte della curva dovuta (Eskuchen) all'azione isolata del cloruro di sodio, e l'ho applicata nell'esame metodico di oltre seicento liquidi cefalo-rachidiani.

In questo lavoro di comparazione ho riscontrato importanti fatti che mi hanno permesso di formulare su di essi una nuova ipotesi, che spiega, secondo il mio modo di vedere, tutto il complesso problema delle reazioni colloidali.

Espongo i dati delle mie esperienze, riportando per l'albumina totale il dosaggio ottenuto col metodo di Nissl, per le globuline i dati avuti col metodo Pandy e indicando per l'intensità di flocculazione il grado (considero tre gradi di flocculazione) e l'estensione di essa.

Ho eliminato dai miei dati tutti i reperti dei liquor che contenevano sangue accidentale od erano xantocromici, poichè si ha quasi sempre reazione positiva, con maximum di flocculazione spostabile a destra o sinistra, a secondo della quantità delle sostanze proteichè del sangue contenute nel liquor.

Paralisi progressiva e tabo-paralisi. — In 95 casi di paralisi progressiva ed in 12 casi di tabo-paralisi la reazione del mastice (metodo Goebel) è stata positiva nel 100 per 100 dei casi. Nei 95 casi di paralisi progressiva ho ottenuto 83 curve tipiche di paralisi progressiva e 12 curve di tabo-paralisi; nei 12 casi di tabo-paralisi 6 curve di tabo-paralisi e 6 curve di paralisi. Il grado di flocculazione è stato vario: in un caso ho avuto reazione subpositiva, in quattro casi flocculazione di primo grado (+), in 6 casi flocculazione di secondo grado (++), in 96 casi di flocculazione di terzo grado (+++). L'estensione della

flocculazione è stata sempre grande: solo in cinque casi si è avuta flocculazione limitata alla diluizione a 1/2, negli altri casi si è estesa alle altre diluizioni, raggiungendo in 38 casi la diluizione a 1/64. L'albumina totale (considero assieme i casi di paralisi progressiva e quelli di tabo-paralisi, poichè non presentano alcuna differenza nella formula umorale) solo in 10 casi ha superato l'1 ‰ arrivando in tre casi ad un massimo di 2 ‰, in 97 casi ha oscillato da un minimo di 0.25 ‰, minimo che si è avuto in tre casi, fino ad un massimo di 1 ‰ raggiunto in 18 casi. Le globuline sono state sempre presenti: in 10 casi si è avuto intorbidamento (+ +), in 38 casi intorbidamento lattiginoso (+ + + +), in 59 casi intorbidamento forte (+ + +).

Confrontando la quantità delle albumine (sero-albumina e sero-globulina) con l'intensità di flocculazione del mastice risulta che, in genere, prevale quest'ultima. Si nota inoltre che non vi è rapporto diretto fra quantità di albumine e intensità di flocculazione. Porto due soli esempi: in un liquor con 0.30 ‰ di albumina totale, con forte intorbidamento con la Pandy (+ + +) ho ottenuto flocculazione di terzo grado (+ + +) dalla diluizione a 1/2 fino a 1/32, mentre in un liquor con 2 ‰ di albumina totale, con intorbidamento lattiginoso con la Pandy (+ + + +) ho avuto flocculazione di secondo grado dalla diluizione 1/2 fino a 1/16.

Da questi dati possiamo affermare che la reazione del mastice (metodo Goebel) nella paralisi progressiva e nella tabo-paralisi è positiva nel 100 per 100 dei casi con curva tipica (che le due curve di paralisi e di tabo-paralisi si invertano scambievolmente ha scarso valore dal punto di vista pratico) e che l'intensità di flocculazione della reazione colloidale non è in rapporto con la quantità delle albumine e prevale, in genere, su di esse.

Tabes. — In 34 casi di tabes esaminati la reazione del mastice è stata positiva nel 100 per 100 dei casi: in 20 casi con curva tipica di tabe, in 7 casi con curva di paralisi, in 6 casi con curva di tabo-paralisi e in un caso con curva di lues cerebri.

Riguardo al grado di flocculazione abbiamo ottenuto in un caso reazione subpositiva (±), in 8 casi di I grado (+), in 12 casi di II grado (+ +), in 13 casi di III grado (+ + +). L'estensione della flocculazione è stata poco intensa, poichè in 10 casi si è avuto flocculazione limitata ad una sola diluizione, e nei casi in cui si è maggiormente estesa solo in due ha raggiunto le due ultime diluizioni (1/32 — 1/64).

L'albumina totale ha oscillato da un minimo di 0.10 ‰, minimo avuto in sei casi (3 di tabes superior stazionaria con Atrophia nn. opticorum) ad un massimo di 0.75 ‰, massimo avuto in un solo caso di tabes cerebro-spinalis in evoluzione: nella maggior parte dei casi (24) ha oscillato fra 0.30 ‰ e 0.50 ‰. Le globuline erano aumentate in 30 casi, normali in 4 casi. Nei 30 casi in cui erano aumentate si è avuto opalescenza (+) in 4 casi, intorbidamento (+ +) in 20 casi, intorbidamento forte (+ + +) in 6 casi.

Confrontando la quantità di albumine con l'intensità di flocculazione della reazione del mastice risulta che prevale in genere la flocculazione, presente anche nei casi rari in cui l'albumina totale è normale (0.20 ‰) e le globuline non sono aumentate. Ho notato che anche nella tabes non vi è rapporto diretto fra quantità di albumine e intensità di flocculazione, pur constatando che i due fenomeni (grado ed estensione della flocculazione della resina e quantità delle albumine) sono nettamente meno intensi nella tabe che nella paralisi progressiva.

Si può concludere che la reazione del mastice nella tabe è positiva nel 100 per 100 dei casi con curva tipica non molto costante (20 su 34) e che l'intensità di flocculazione di questa reazione non è in rapporto diretto con la quantità di albumine e prevale su di esse.

Lues cerebro-spinalis ed heredo-lues. — Su 35 casi di lues nervosa (arteriti, gomme, meningiti) ed in 8 casi di heredo-lues (2 di frenastenia e 6 di idrocefalo eredo-luetico) la reazione del mastice è stata positiva nella proporzione del 100 per 100: in 32 casi con curva tipica di lues cerebri, in un caso con curva di paralisi progressiva, in 2 casi con curva di tabo-paralisi, in 3 casi con curva di tabe, in 5 casi con curve caratterizzate dal massimo di flocculazione nelle diluizioni a destra (1/32, 1/64). In 6 casi si ha avuto reazione subpositiva, in 3 flocculazione di primo grado, in 19 flocculazione di secondo grado, in 15 flocculazione di terzo grado. L'estensione della flocculazione non è stata in genere molto intensa: solo in 4 casi ha raggiunto le ultime diluizioni.

L'albumina totale ha oscillato da 0.20 ‰, minimo che si è avuto in due casi (uno di pachimeningitis circumscripta convexitatis sinistrae ed un altro di neuritis optica incipiens), ad 1.80 ‰, massimo avuto in un caso di meningo-mielitis luetica florida: nella maggioranza dei casi (31 su 43) ha oscillato fra 0.30 ‰ e 0.50 ‰. Le globuline erano aumentate in 35 casi, non aumentate in 8. Nei 35 casi in cui si notava aumento si è avuto opalescenza in 14 casi, intorbidamento in 14 casi, intorbidamento forte in 6 casi, intorbida-

mento lattiginoso in 1 caso (caso ricordato di meningo-mielitis florida con 1.80 ‰ di albumina totale). Anche nelle varie forme di lues e di heredo-lues del sistema nervoso prevale quindi l'intensità di flocculazione sulla quantità delle albumine, flocculazione che si ha anche nei casi rari in cui le albumine sono di quantità normale.

Non si nota rapporto diretto fra quantità di albumine e intensità di flocculazione e si constata che i due fenomeni sono meno intensi che nella paralisi progressiva.

Da questi risultati si deduce che nelle varie forme di lues nervosa e di heredo-lues da noi esaminate la reazione del mastice è stata positiva nel 100 per 100 dei casi con curva tipica non costante (32 su 43) e che l'intensità di flocculazione della resina non è in rapporto diretto con la quantità delle albumine e prevale su di esse.

È da notare che in alcuni casi di lues cerebri curati intensamente e clinicamente guariti, pur essendo ritornate quantitativamente normali le albumine, ho trovato la reazione del mastice positiva o subpositiva a 1/8, fatto che conferma la dissociazione fra questi due fenomeni e la squisita sensibilità di questa reazione.

Dalle mie esperienze risulta dunque che in tutte le affezioni luetiche e metaluetiche del sistema nervoso l'intensità di flocculazione della resina mastice prevale nettamente sulla quantità delle albumine (seroalbumine e seroglobuline) del liquor.

Esaminiamo adesso il comportamento dei liquor, prelevati da individui affetti da malattie organiche del sistema nervoso non dipendenti da lues.

Trascuro nella disamina dei risultati tutti quei liquor in cui non vi era nè alterazione delle albumine nè positività o subpositività della reazione del mastice (non tengo alcun conto dei gradi di intorbidamento, che sono frequenti anche con liquor normali).

Per brevità espongo prima i dati ottenuti e farò in ultimo sinteticamente il confronto fra la quantità delle albumine e l'intensità di flocculazione della resina mastice.

Meningitis serosa. — In 68 casi esaminati ho avuto sempre reazione del mastice negativa o con curve varie di intorbidamento. Non ho notato mai aumento delle globuline. La albumina totale si è presentata lievemente aumentata solo in 10 casi oscillando da 0.30 ‰ a 0.45 ‰.

Meningitis purulenta cerebri. — Ho potuto esaminare tre casi, controllati all'autopsia. La reazione del mastice è stata sempre positiva con curva caratterizzata in due casi da flocculazione massima nelle diluizioni a destra (1/16, 1/32, 1/64) e nel terzo caso da flocculazione massima nelle diluizioni 1/8, 1/16 (curva di lues cerebri). Si è ottenuto sempre flocculazione di terzo grado, estesa fino a 3 diluizioni del liquor. L'albumina totale è stata 1.30 ‰, 3 ‰, 3.50 ‰. La Pandy ha dato sempre intorbidamento lattiginoso.

Meningitis tubercularis cerebri. — Ho esaminato 10 casi. La reazione del mastice è stata sempre positiva con curve caratterizzate in 5 casi dal massimo di flocculazione nelle diluizioni a destra, in 2 casi dal massimo di flocculazione nella diluizione 1/4 (curva di tabes) ed in 3 ad 1/8 (curva di lues cerebri). In 4 casi si è avuto flocculazione di terzo grado, in 2 flocculazione di secondo grado ed in 4 flocculazione di primo grado. L'estensione massima della flocculazione è stata fino a 3 diluizioni del liquor.

L'albumina totale ha oscillato fra 0.60 ‰ e 3 ‰: nella maggioranza dei casi (7) fra 1 ‰ ed 1.80 ‰.

Con la Pandy si è avuto in quattro casi intorbidamento, in 5 intorbidamento forte ed in uno intorbidamento lattiginoso.

Morbo di Pott. — Ho esaminato sei casi. In uno, con sindrome da compressione iniziale, vi era 0.40 ‰ di albumina totale, Pandy negativa, reazione del mastice negativa. Negli altri 5 casi, che presentavano gravi sindromi da compressione, la reazione del mastice è stata in un caso subpositiva ed in quattro positiva, con curve caratterizzate dal massimo di flocculazione in tre casi nelle diluizioni a destra, in uno nella diluizione ad 1/8 (curva di lues cerebri) ed in un ultimo caso nelle diluizioni a 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64 (curva di paralisi progressiva). La flocculazione è stata sempre di terzo grado e si è estesa, tranne nell'ultimo caso, fino a tre diluizioni nel liquor.

L'albumina totale ha oscillato dal 2.50 ‰ fino al 6.50 ‰.

La Pandy ha dato sempre intorbidamento lattiginoso, in un caso addirittura precipitazione. Sono da mettere in rilievo tre casi, quanto mai illustrativi. Il primo, già accennato, in cui vi era 0.40 ‰ di albumina totale, Pandy negativa e mastice reazione negativa: il secondo con 2.50 ‰ di albumina totale, Pandy con intorbidamento lattiginoso e mastice

reazione subpositiva nelle diluizioni 1/32, 1/64; il terzo (clinicamente si notava gravissima sindrome da compressione) in cui vi era 6.50 ‰ di albumina totale, con la Pandy si aveva *flocculazione immediata* di albumina nel fondo del vetrino o della provetta (in una provetta di Nissl il precipitato raggiungeva la terza gradazione) e con la mastice reazione flocculazione di terzo grado ad 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64.

Ho voluto riportare questi tre casi, poichè in essi si nota una fortissima prevalenza delle albumine sull'intensità di flocculazione.

Arteriosclerosis cerebri a focolaio. — La reazione del mastice in 18 casi esaminati è stata negativa o ha dato varie curve di intorbidamento, in un solo caso ho ottenuto reazione subpositiva a 1/8, 1/16 (curva di lues). L'albumina totale era aumentata solo in 8 casi ed oscillava fra 0.35 ‰ e 0.70 ‰.

In cinque casi la Pandy ha dato opalescenza, negli altri è stata negativa.

Sclerosis lateralis amyotrophica. — In quattro casi esaminati la reazione del mastice è risultata in tre negativa, in un caso ha dato curva di intorbidamento.

L'albumina totale ha oscillato fra 0.25 ‰ e 0.40 ‰. Non ho notato aumento delle globuline.

Hydrocephalus internus. — In quattordici casi esaminati la reazione del mastice è risultata negativa o ha dato curve di intorbidamento.

L'albumina totale ha oscillato fra 0.25 ‰ e 0.35 ‰, non ho mai notato aumento delle globuline.

Pseudo-paralisis alcoholica. — In 13 casi da me esaminati con la reazione del mastice ho sempre ottenuto curve di intorbidamento.

L'albumina totale in 10 casi era aumentata ed oscillava fra 0.30 ‰ e 0.50 ‰. La Pandy è stata sempre negativa.

Dementia epilettica. — In 12 casi da me esaminati la reazione del mastice è risultata negativa o ha dato curve di intorbidamento.

L'albumina totale in due casi era lievemente aumentata (0.30-0.35 ‰), le globuline sempre normali.

Paralisis bulbaris acuta (in alcoolista). — In un solo caso (controllato all'autopsia) esaminato ho ottenuto reazione del mastice negativa: l'albumina totale era 0.70 ‰, la Pandy negativa.

Dementia encefalo-malacica. — Ho esaminato quattro casi. In due ho avuto reazione del mastice con curve di intorbidamento, in altri reazione del mastice positiva, con curve caratterizzate dal massimo di flocculazione in un caso ad 1/8 (curva di lues cerebri) ed in un altro a 1/16. La flocculazione era di secondo grado ed estesa fino a 3 diluizioni del liquor.

L'albumina totale in un caso era normale, negli altri era 0.40, 0.50, 0.90 ‰.

Con la Pandy si è ottenuto in un caso opalescenza ed in un altro forte intorbidamento: negli altri due non vi era aumento delle globuline.

Gliosis medullae. — Ho esaminato due casi (uno con reperto necroscopico): in uno (gliosis multipla) la formula umorale era caratterizzata da 1.75 ‰ di albumina totale, da intorbidamento con la Pandy e da reazione del mastice positiva con flocculazione di primo grado limitata alla diluizione 1/8 (curva di lues), nell'altro (forma clinicamente meno grave) da 0.30 ‰ di albumina totale, da Pandy negativa, da reazione del mastice negativa.

Compressio medullae cervicalis (per lussazione della terza vertebra cervicale).

Ho esaminato un solo caso in cui vi era 0.30 ‰ di albumina totale, globuline non aumentate, reazione del mastice negativa.

Abscessus cerebri. — Ho esaminato due casi, controllati all'autopsia: in uno si notava 0.80 ‰ di albumina totale, opalescenza con la Pandy, reazione del mastice positiva con flocculazione di primo grado, limitato alla diluizione 1/8 (curva di lues cerebri); nell'altro 0.60 ‰ di albumina totale, Pandy negativa, reazione del mastice negativa.

Abscessus subduralis. — In un caso controllato all'atto operativo, la formula umorale era: 1 ‰ di albumina totale, forte intorbidamento con la Pandy, reazione del mastice positiva con flocculazione di terzo grado a 1/16, di primo grado a 1/4, 1/8.

Tubercolomata cerebri. — Ho esaminati cinque casi controllati all'autopsia. La reazione del mastice è stata sempre positiva, in due casi con flocculazione a 1/4 (curva di tabes), in tre ad 1/8 (curva di lues). In un caso si è avuto flocculazione di secondo grado, negli altri di terzo grado, mai estesa oltre tre diluizioni del liquor.

Per l'albumina totale si notava nei singoli casi: 0.45 ‰, 2.50 ‰, 4 ‰ ed in due casi 1 ‰.

La Pandy dava in un caso opalescenza, in tre forte intorbidamento, in uno intorbidamento lattiginoso.

Tumores medullae. — In due casi esaminati ho avuto la reazione del mastice negativa. L'albumina totale in un caso era 0.30 ‰, nell'altro 0.60 ‰: non vi era aumento delle globuline.

Tumores cerebri. — Su 22 casi, di cui 11 controllati all'autopsia, la reazione del mastice è stata positiva in 17 casi, subpositiva in un caso, con curva di intorbidamento in 4 casi. Si sono avute sei curve caratterizzate dal massimo di flocculazione nelle diluizioni a destra, due nella diluizione a 1/2 (curva di paralisi), due nella diluizione ad 1/4 (curva di tabes), otto nella diluizione a 1/8 (curva di lues). La flocculazione è stata in 4 casi di terzo grado, in 7 di secondo, in 6 di primo e non si è estesa mai oltre tre diluizioni del liquor.

L'albumina totale era aumentata in questi 22 casi ed oscillava fra 0.40 ‰ e 2 ‰.

La Pandy ha dato in 10 casi intorbidamento forte, in otto intorbidamento ed in quattro opalescenza.

Encephalitis epidemica. — In due casi di encephalitis epidemica acuta, pur non essendovi alcun'alterazione nelle albumine, ho avuto reazione del mastice positiva con massimo di flocculazione ad 1/2 (curva di paralisi progressiva).

In 16 casi di encephalitis epidemica cronica, nei quali l'albumina totale oscillava fra 0.20 e 0.40 ‰ e le globuline in un solo caso erano aumentate, ho ottenuto in 7 casi reazione del mastice negativa, in due subpositiva ad 1/2 (curva di paralisi progressiva) negli altri positiva con massimo di flocculazione (sempre di primo grado) ad 1/2 (curve di paralisi progressiva).

Sclerosi a piastre. — In 9 casi da me esaminati la reazione del mastice è stata in due casi subpositiva nella diluizione a 1/2 (curva di paralisi progressiva), in sei positiva con massimo di flocculazione a 1/2 (curva di paralisi progressiva), in uno positiva con massimo di flocculazione ad 1/4 e con flocculazione minore a 1/2 (curva di tabo-paralisi). La flocculazione è stata in cinque casi di terzo grado, in due di secondo grado, estesa fino a quattro diluizioni del liquor (in 4 casi).

L'albumina totale ha oscillato in sei casi fra 0.30 ‰ e 0.40 ‰: negli altri due casi si aveva 0.15 ‰, 0.10 ‰, 1 ‰. La Pandy dava in due casi intorbidamento, in due opalescenza, negli altri era negativa.

Sono da mettere in rilievo due casi di sclerosi a piastre: in uno la formula umorale era 0.15 ‰ di albumina totale, Pandy intorbidamento, Weichbrodt intorbidamento, fase I opalescenza, mastice reazione positiva con flocculazione di secondo grado a 1/2 e ad 1/4; nell'altro si aveva 0.10 ‰ di albumina totale; la Pandy, la Weichbrodt e la Nonne erano negative, la mastice positiva con flocculazione di secondo grado e con curva di tabo-paralisi.

Se confrontiamo la quantità delle albumine del liquor e l'intensità di flocculazione della reazione del mastice nelle diverse malattie organiche non luetiche del sistema nervoso, da noi esaminate, si osserva che, ad eccezione della sclerosi a piastre e dell'encefalite epidemica, *prevale sempre l'aumento delle albumine sulla intensità della flocculazione.*

Vi è quindi un diverso e costante comportamento della reazione del mastice (eseguita col metodo Goebel) con i liquor delle affezioni luetiche e metaluetiche ed i liquor delle affezioni non luetiche del sistema nervoso. Mentre infatti in alcune affezioni luetiche iniziali o circoscritte del nevrasse od in affezioni luetiche guarite clinicamente (dopo cure antiluetiche) ed in qualche caso di tabes stazionaria la reazione del mastice è positiva o subpositiva anche se non sono aumentate le albumine, nelle affezioni nervose organiche non luetiche non solo questo fatto non si osserva mai ma anzi si riscontra spesso il fenomeno opposto, poichè in numerosi casi la reazione del mastice è negativa o dà curve di intorbidamento mentre le albumine sono aumentate.

Noi abbiamo inoltre notato che su 107 casi di paralisi progressiva in 38 la flocculazione della resina mastice (di terzo grado) si è estesa da 1/2 a 1/64 anche in casi in cui vi era 0.25 ‰ di albumina e forte intorbidamento con la Pandy, e che invece su diverse centinaia di liquor di malattie organiche non luetiche, in un solo caso abbiamo avuto una flocculazione di terzo grado, che si estendeva da 1/2 ad 1/64 (sindrome grave di compressione del midollo da Pott dorsualis): in questo caso però vi era 6.50 ‰ di albumina totale e si notava con la Pandy addirittura una precipitazione immediata delle globuline.

Eccezione a questo fenomeno generale e costante fanno i liquor della sclerosi a piastre ed in certi casi dell'encefalite letargica.

Nella sclerosi a piastre prevale in genere, sebbene non così fortemente come nelle forme luetiche o metaluetiche, l'intesità della flocculazione della resina mastice sull'aumento delle albumine.

L'encefalite letargica, almeno nei casi da me osservati, si comporta in modo vario. Ho esaminati infatti numerosi casi di questa malattia in cui era negativa la reazione del mastice e non vi era aumento delle albumine, rari casi (forme acute), in cui la resina flocculava e non vi era alcun'alterazione delle albumine (come nelle forme luetiche), vari casi infine in cui la reazione era negativa (forme croniche) pur essendovi un modico aumento delle albumine.

Risulterebbe, quindi, dalle mie esperienze che l'encefalite epidemica acuta si comporta come le malattie luetiche, fino a dare reazione del mastice positiva quando la quantità delle albumine è normale. È da notare tuttavia che in numerosi casi di encephalitis epidemica acuta io ho notato albumine non alterate e reazione del mastice negativa o con curve di intorbidamento (fatto questo che non si è avverato mai, almeno nelle mie esperienze, nelle forme luetiche o metaluetiche) mentre nell'encephalitis cronica il rapporto fra albumine e intensità di flocculazione è incostante ma tendono a predominare le albumine sull'intensità di flocculazione.

Il fenomeno peculiare però dei liquor dell'encefalite letargica (forme acute o croniche) e della sclerosi a piastre è che la flocculazione del mastice, quando la reazione è positiva o subpositiva, ha luogo sempre nella zona luetica e propriamente nella quasi totalità di casi dà curve di paralisi progressiva.

I casi nei quali maggiormente risalta il fenomeno di «*dissociazione albumino-colloidale*» sono quei rari casi di sclerosi a piastre, di encefalite epidemica acuta, di tabes stazionaria e di lues cerebrì incipiente o circoscritta, in cui abbiamo ottenuta la reazione del mastice subpositiva o positiva quando nel liquor non si riscontrava alterazione quantitativa delle albumine (seroglobulina e seroalbumina). Questi dati ci confermano che non esiste in questo gruppo di malattie alcun rapporto fra il fenomeno flocculazione e il «fattore quantità» delle albumine del liquor patologico e *ci permettono di affermare che nelle forme luetiche e metaluetiche del sistema nervoso, nella sclerosi a piastre e nell'encefalite epidemica acuta l'intensità di flocculazione della resina mastice non solamente prevale sulle albumine ma ne può precedere l'alterazione quantitativa.*

Questo fenomeno di dissociazione albumino-colloidale divide quindi nettamente la lues e la metalues nervosa, la sclerosi a piastre e l'encefalite epidemica da tutte le altre affezioni organiche del sistema nervoso centrale.

La constatazione di questo fenomeno ci permette di affermare che nella lues e nella metalues nervosa il primo ed a volte l'unico fenomeno biologico che rivela la alterazione del liquor è la flocculazione della resina mastice. A questo fenomeno segue l'aumento delle globuline (rare sono le eccezioni) ed infine l'aumento dell'albumina totale. Le globuline nella metalues sono quasi sempre prevalenti sull'albumina totale, nella pura lues nervosa i rapporti fra albumine e globuline sono quanto mai varii.

La sclerosi a piastre e l'encefalite epidemica si avvicinano al comportamento delle affezioni luetiche sia perchè quando dànno reazione colloidale positiva la flocculazione è *sempre* nella zona luetica, sia perchè il fenomeno della flocculazione della resina mastice può precedere l'alterazione delle albumine; è da notarsi che si può avere anche il fenomeno opposto.

Si può inoltre affermare che in tutte le altre numerose e varie affezioni organiche del sistema centrale (dai tumori cerebrali alle varie forme di pseudoparalisi alcooliche, ecc.) il primo fenomeno biologico, che rivela l'alterazione del liquor è l'aumento dell'albumina totale, a cui segue l'aumento delle globuline ed infine, quando questi due elementi hanno raggiunto una certa intensità, si ha la flocculazione della resina mastice (rari sono i casi in cui questi vari fenomeni mostrano nella loro intensità un certo equilibrio).

Tentiamo adesso di spiegare perchè nella sclerosi a piastre e nell'encefalite epidemica, nella lues e nella metalues nervosa, prevale il fenomeno della flocculazione e perchè si ha reazione positiva quando nel liquor non vi è alcun'alterazione apprezzabile delle albumine. Noi ci dobbiamo basare sull'ipotesi emessa da Goebel per spiegare la genesi delle curve fondamentali, che si hanno con la reazione del mastice.

Goebel ha affermato che esistono nel liquor patologico due qualità di albumine, con proprietà chimiche diverse: le une dovute al disfacimento del tessuto nervoso, che reagiscono con una reazione di Weichbrodt fortemente positiva ed una fase I debole e negativa, che dànno curve molto simili fra loro, curve di paralisi progressiva, di tabo-paralisi, di tabes, e le altre dovute all'alterazione dei vasi e delle meningi, che reagiscono con una fase I fortemente positiva ed una Weichbrodt negativa o debole e che dànno la curva data dal siero di sangue puro.

Quest'ipotesi ha numerosi fatti in suo favore. Nella paralisi progressiva, nella tabo-paralisi, nella tabes, nella sclerosi a piastre in genere la reazione di Weichbrodt è più forte della fase I ed in queste malattie si hanno curve non solo molto simili fra loro ma a volte anche perfettamente eguali. La sclerosi a piastre dà infatti sempre curve di paralisi progressiva, raramente curve di tabes; la paralisi progressiva e la tabo-paralisi dànno spesso curve eguali; la tabes in numerosi casi (13 su 34 nelle mie ricerche) dà curve di paralisi progressiva o di tabo-paralisi. Inoltre in queste tre affezioni sono colpite primitivamente le fibre e le cellule nervose, quindi è rigorosamente logico indurre che dal disfacimento del tessuto ectodermico si generino delle sostanze proteiche, che abbiano le stesse qualità chimiche e che reagiscano con una Weichbrodt fortemente positiva e diano con la reazione del mastice curve caratterizzate dal massimo di flocculazione alle prime diluizioni (o ad 1/2 o ad 1/4). Che tutto dipenda da un fattore qualitativo e non quantitativo è facilmente dimostrabile diluendo ad esempio un liquor di paralitico con un liquor normale: la curva specifica rimane inalterata.

Applichiamo fino alle sue ultime conseguenze quest'ipotesi di Goebel.

Nei casi di sclerosi a piastre e di tabes, in cui la reazione del mastice è positiva pur non riscontrandosi nel liquor alcun'alterazione delle albumine, noi dobbiamo indurre che ciò è dovuto alla presenza nel liquor di tracce minime di queste speciali albumine endogene, che, pur non essendo constatabili coi nostri mezzi di indagine, sono però dotate di tali qualità fisico-chimiche da far flocculare con lo stesso tipo di curva la resina mastice. Questa nostra induzione è suffragata da innumerevoli fatti e si basa sopratutto sulla constatazione sperimentale che in questo gruppo di affezioni sono sufficienti tracce minime di liquor patologico addizionate con liquor normale, per produrre una flocculazione della resina mastice e per dare lo stesso tipo di curva immutato.

Si può estendere la nostra induzione, sempre basandosi sull'ipotesi di Goebel, per spiegare anche i casi di lues nervosa incipiente e limitata, in cui noi abbiamo ottenuto del pari reazione del mastice positiva sebbene non vi fosse alcun'alterazione delle albumine del liquor; si può cioè ammettere che anche le albumine dovute al disfacimento del tessuto mesodermico, ch'è attaccato primitivamente nella pura lues nervosa, siano del pari dotate di qualità fisico-chimiche tali da dare, anche con tracce minime, il loro speciale tipo di curva con la reazione del mastice. Induzione anch'essa basata sul fatto sperimentale di poter ottenere lo stesso tipo di curva con un liquor di lues cerebri allungato di metà e più con un liquor normale.

Si riesce così, secondo l'ipotesi di Goebel, a spiegarsi tutte le varie curve che si hanno nelle diverse malattie. Nelle compressioni del midollo, scrive Goebel, possiamo ritenere che una forte reazione di Nonne nel liquor sia dovuta al sangue in quanto che a causa della stasi i vasi a poco a poco diventano permeabili per gli elementi sanguigni; mentre il presentarsi di una Weichbrodt positiva ci induce a ritenere, dato che il siero di sangue reagisce negativamente alla Weichbrodt, che l'aumento delle albumine del liquor in parte derivi dal sangue, in parte dal tes-

suto nervoso in disfacimento. Conseguentemente, dati i rapporti esistenti fra le curve fondamentali della reazione del mastice e queste due qualità diverse di albumine, noi possiamo mediante la reazione del mastice vedere, in ultim'analisi, se un processo morboso ha colpito più il tessuto mesodermico che il tessuto ectodermico.

Le curve, quindi, non avrebbero altra significazione che quella di indicarci ove maggiormente si è estrinsecato un processo morboso ed in certe malattie si dovrebbero avere (come nelle compressioni midollari) ora una curva tipo siero di sangue puro ora una curva tipo paralisi progressiva, secondo che nel liquor predominino o le albumine di origine vaso-meningeale o quelle dovute al disfacimento del tessuto ectodermico.

Ma come si può spiegare, ammettendo quest'ipotesi di Goebel, il fenomeno di dissociazione albumino-colloidale?

Se fossero le stesse qualità di albumine (albumine dovute al disfacimento del tessuto ectodermico ed albumine dovute a lesioni dei vasi e delle meningi), in ogni malattia noi dovremmo avere gli stessi rapporti tra globuline e intensità di flocculazione della resina mastice. Non è possibile ammettere ad esempio che mentre si ha flocculazione intensa nelle diluizioni a sinistra, dove il potere protettivo dei liquor patologici è maggiore, con lieve aumento delle albumine nella sclerosi a piastre, nell'encefalite epidemica, nella lues e metalues nervosa, si ha invece reazione colloidale negativa in casi di arteriosclerosi cerebrale a focolaio, in casi di demenza encefalo-malacica, ecc., quando le stesse albumine sono fortemente aumentate.

Inoltre contro l'ipotesi dei vari autori (Kafka, Fischer, Eskuchen, Goebel, ecc.), che pongono il fenomeno della flocculazione delle micelle dei metalli colloidali e delle sferule delle resine in sospensione esclusivamente in rapporto con le globuline del liquor patologico, stanno i numerosi casi di sclerosi a piastre, di encefalite epidemica, di metalues e di lues nervosa, che dànno reazioni colloidali positive senza che vi sia alcun'alterazione delle albumine.

Queste obiezioni sono fondamentali e rendono inaccettabili tutte le ipotesi che pongono un rapporto diretto fra le globuline del liquor patologico e la flocculazione delle reazioni colloidali.

Illustro più ampiamente il fenomeno di dissociazione albumino-colloidale, ch'è rigidamente basato su numerose esperienze e che apporta nuovi elementi alla soluzione del complesso problema.

Il fatto che nella lues nervosa e nella metalues, nella sclerosi a piastre e nell'encefalite letargica prevale l'intensità di flocculazione sullel albumine, sì da aversi reazione del mastice positiva quando non vi è alterazione quantitativa delle albumine, mi ha permesso di stabilire che il primo fenomeno biologico, che rivela l'alterazione del liquor in queste malattie è la flocculazione della resina mastice (vi sono delle eccezioni rare nella sclerosi e nell'encefalite epidemica), a cui in genere segue l'alterazione delle globuline, che prevalgono, rare sono le eccezioni, sull'albumina totale.

La forte prevalenza dell'albumina totale sulle globuline e sull'intensità di flocculazione della resina mastice, che si ha in tutte le altre malattie organiche del sistema nervoso, mi ha permesso inoltre di stabilire che in questi processi il primo fenomeno biologico che rivela l'alterazione del liquor è dato dall'aumento dell'albumina totale, a cui segue l'aumento delle globuline ed infine la flocculazione della resina mastice.

Le conseguenze logiche della constatazione di questo fenomeno di dissociazione albumino-colloidale sono rigorose.

Si deve da esso dedurre che il fenomeno della flocculazione della resina-mastice non è nel primo gruppo di malattie (lues nervosa, metalues, sclerosi a piastre, encefalite epidemica) in rapporto diretto nè con le globuline nè tanto meno con l'albumina totale, poichè noi osserviamo che nelle altre affezioni organiche del si-

stema nervoso uno stesso aumento delle globuline e una stessa quantità di albumina totale non producono la stessa intensità di flocculazione della resina mastice.

La nostra deduzione è suffragata inoltre da altri fatti:

a) abbiamo notato dei casi di sclerosi a piastre, di encefalite epidemica acuta, di tabes, di lues cerebri, in cui la reazione del mastice era positiva mentre non si notava alcun'alterazione delle albumine;

b) quando la reazione del mastice è positiva e vi è anche aumento dell'albumina totale e delle globuline, si nota che manca ogni rapporto diretto fra questi fenomeni, perchè non solo prevale sempre in media la flocculazione sulla quantità delle albumine ma si osserva che nell'esame (ad es.) di due liquor di paralisi progressiva contenenti uno minore quantità di albumine dell'altro vi può essere una flocculazione della resina più intensa per grado e per estensione col liquor in cui la quantità di albumine è minore;

c) noi abbiamo avuto pazienti di tabes e di paralisi progressiva, nel liquor dei quali si notava la stessa quantità di albumine ed abbiamo ottenuto una flocculazione in genere più intensa nella paralisi progressiva che non nella tabes. In un caso di paralisi progressiva ed in un caso di tabe, ad esempio, abbiamo ottenuto in entrambi 0.50 ‰ di albumina totale e forte intorbidamento con la Pandy: nella paralisi però abbiamo avuto con la reazione del mastice flocculazione di terzo grado ad 1/2, ad 1/4, ad 1/8 e di secondo grado ad 1/16 e ad 1/32; nella tabes invece flocculazione di secondo grado ad 1/4, 1/8, 1/16;

d) in alcuni casi di encefalite epidemica cronica, in cui non vi era aumento delle globuline, pur essendovi la stessa quantità di albumina totale, la reazione del mastice è stata in alcuni casi positiva, in altri subpositiva ed in altri negativa.

Tutti questi fatti dimostrano che non solo manca un rapporto diretto fra quantità di albumine ed intensità di flocculazione della resina mastice ma che addirittura il fenomeno della flocculazione non è dovuto in questo gruppo di affezioni (lues e metalues nervosa, sclerosi a piastre, encefalite epidemica) esclusivamente alle albumine, che noi siamo soliti ricercare nel liquor patologico.

Consideriamo adesso il secondo aggruppamento di malattie del sistema nervoso e vediamo quali sono invece i rapporti fra la quantità delle albumine e l'intensità di flocculazione della resina mastice.

Noi abbiamo constatata negativa la reazione del mastice in 68 casi di meningite sierosa, in cui non vi era alcun aumento delle albumine e in 10 casi della stessa malattia, in cui vi era aumento dell'albumina totale (le globuline non erano in nessun caso aumentate), che oscillava fra 0.30 ‰ e 0.45 ‰. In 14 casi di idrocefalo non eredo-luetico in cui l'albumina totale oscillava fra 0.25 e 0.35 ‰ la reazione del mastice è stata del pari negativa (ho già avvertito che non considero le curve di intorbidamento). In 12 casi di demenza epilettica, in due dei quali vi era aumento lieve dell'albumina totale, la reazione del mastice è stata anche negativa.

In 18 casi di arteriosclerosi cerebrale a focolaio di cui 8 presentavano aumento dell'albumina totale, che oscillava fra 0.35 e 0.70 ‰, e 5 presentavano aumento lieve delle globuline (Pandy opalescente) noi abbiamo avuto in un solo caso (0.70 ‰ di albumina e Pandy opalescente) reazione subpositiva della resina mastice, negli altri casi la reazione è stata negativa o ha dato curve di intorbidamento.

In un caso di paralisi bulbare acuta in alcoolista abbiamo avuto 0.70 ‰ di albumina totale, non aumento delle globuline, reazione del mastice negativa.

Esaminiamo le sindromi umorali che presentano le compressioni midollari:

1) compressione del midollo cervicale da lussazione della terza vertebra cervicale: albumina totale 0.30 ‰, lieve opalescenza con la Pandy, reazione del mastice negativa;

2) compressione iniziale del midollo da morbo di Pott: albumina totale 0.40 ‰, non aumento delle globuline, reazione del mastice negativa;

3) M. di Pott con grave sindrome da compressione: albumina totale 2.50 ‰; in-

torbidamento lattiginoso con la Pandy, reazione del mastice con lieve grado di subpositività ad 1/16 e ad 1/32;

4) M. di Pott grave: 3 ‰ albumina totale; intorbidamento lattiginoso con la Pandy; reazione del mastice positiva con flocculazione di terzo grado ad 1/16, 1/32;

5) M. di Pott grave: 3.50 ‰ albumina totale; intorbidamento lattiginoso con la Pandy; reazione del mastice positiva con flocculazione di terzo grado ad 1/16, 1/32, di secondo grado ad 1/64;

6) M. di Pott grave: 6 ‰ albumina totale; intorbidamento lattiginoso con la Pandy; reazione del mastice positiva con flocculazione di terzo grado ad 1/8, 1/16, 1/32;

7) M. di Pott con gravissima sindrome di compressione midollare: 6.50 ‰ albumina totale: con la Pandy si aveva formazione di flocculi lattiginosi che si depositavano immediatamente sul fondo del vetrino o della provetta: reazione del mastice positiva con flocculazione di terzo grado ad 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64.

Per brevità non esamino le sindromi umorali delle meningiti tubercolari, delle meningiti purulente, dei tumori cerebrali e delle numerose altre affezioni del sistema nervoso, anche perchè noi osserviamo sempre lo stesso fenomeno che si nota nelle sindromi umorali date dalle compressioni midollari: *si ha reazione del mastice negativa quando vi è solo aumento dell'albumina totale, si ha reazione del mastice positiva quando si ha anche aumento delle globuline.* Si nota anche che i due fenomeni quantità delle globuline e intensità di flocculazione sono proporzionati fra loro: quanto più aumentano le globuline tanto più si estende e diviene di grado maggiore la flocculazione della resina mastice.

È sufficiente confrontare i rapporti fra la quantità delle globuline e l'intensità di flocculazione della resina mastice nelle sindromi umorali date dalle compressioni midollari ed i rapporti che hanno gli stessi fenomeni nella sclerosi a piastre e nella lues e metalues nervosa, ove si ha la flocculazione persino quando non vi è alcun aumento delle albumine, per dedurre che la flocculazione in queste ultime affezioni non dipende da queste stesse albumine.

Non abbiamo avuto mai reazione del mastice positiva con liquor in cui vi era solo aumento della sero-albumina, tranne nelle affezioni luetiche del sistema nervoso, nella sclerosi a piastre e nell'encefalite letargica. Fatto questo che conferma come in queste ultime affezioni la flocculazione sia in rapporto con altri fattori e che ci permette di affermare che la sero-albumina non fa flocculare la resina mastice neanche quando è fortemente aumentata. Dirò anzi di più: ho avuto nel corso delle esperienze alcune qualità di soluzioni di uso di resina mastice che flocculavano messi a contatto con la soluzione di cloruro di sodio a 0.8 % (indagando dopo numerose ricerche per esclusione ho potuto notare che questo fatto era dovuto alla soluzione mastice madre alterata). Eseguendo la reazione si notava con i liquor normali e con i liquor patologici, in cui vi era solo aumento della sero-albumina unicamente la flocculazione del controllo, mentre coi liquor patologici in cui vi era aumento anche delle sero-globuline si aveva, oltre la flocculazione del controllo, anche la flocculazione della resina nelle diverse diluizioni del liquor.

Questi dati sperimentali ci dimostrano che la sero-albumina, anche quando è aumentata, non solo non determina la flocculazione della resina mastice ma ha un'azione protettiva contro l'azione precipitante del cloruro di sodio.

Non solamente nelle sindromi umorali date dalle compressioni midollari noi abbiamo notato che la reazione del mastice dà esito negativo quando vi è iperalbuminosi e non aumento delle globuline, ma anche nei tumori cerebrali, nell'arteriosclerosi cerebrale ed in tutte, insomma, le altre affezioni del sistema nervoso che appartengono al secondo aggruppamento da noi fatto in base al fenomeno di dissociazione albumino-colloidale. Quando nel liquor comincia a notarsi aumento delle globuline si ha reazione del mastice positiva e la flocculazione va aumentando proporzionatamente all'aumento delle globuline. Si ha sempre però, confrontando l'intensità di flocculazione e l'aumento delle globuline una prevalenza di quest'ultime relativamente, s'intende, a ciò che si osserva, paragonando fra loro questi due fenomeni, nel primo gruppo di affezioni, cioè nella sclerosi a piastre, nella lues nervosa, nella metalues e nell'encefalite letargica.

Non si può sostenere che siano sufficienti tracce di globuline, in tale minima quantità da non essere constatabili coi nostri mezzi di ricerca, per produrre la flocculazione della resina nei casi di sclerosi a piastre, di tabes, di lues cerebri, di encefalite epidemica in cui il liquor si presenta normale pur ottenendosi reazione del mastice positiva, poichè queste stesse globuline in tutte le altre affezioni del sistema nervoso debbono essere nettamente aumentate per produrre la flocculazione della resina mastice. Qual'è dunque questo fattore che influenza i risultati nella sifilide del sistema nervoso, nella sclerosi a piastre e nell'encefalite letargica?

La sindrome umorale della sclerosi a piastre ch'è caratterizzata dalla prevalenza netta della flocculazione della resina mastice sulla quantità delle albumine, prevalenza che arriva fino al punto di aversi reazione del mastice isolata, e dal tipo di curva che quasi sempre è di paralisi progressiva ed eccezionalmente di tabes o di lues, ci indica chiaramente che il fattore che influenza i risultati è da ricercarsi nell'agente etiologico della malattia. Basta pensare che non solo le varie forme di lues e di metalues del sistema nervoso ma anche la sclerosi a piastre è dovuta all'azione diretta di speciali spirocheti sul sistema nervoso.

La spirochaeta argentinensis è stata trovata (Siemeling, Bücher, Schuster, ecc.) in tutto il sistema nervoso centrale, specialmente nel cervello (Siemeling, Bücher, Schuster, ecc.), ed anche nel liquor (Marinesco, ecc.) degli individui affetti da sclerosi a piastre; come la spirochaeta pallida è stata trovata nel sistema nervoso e nelle forme di pura lues nervosa e nelle forme metaluetiche.

Il fatto poi che il liquor dell'encefalite epidemica si comporta come quello della sclerosi a piastre, mi ha fatto indurre che il fattore il quale influenza i risultati in questo gruppo di malattie, in cui predomina l'intensità della flocculazione, deve essere legato direttamente o indirettamente agli agenti morbigeni che hanno colpito l'asse cerebro-spinale.

Riscontrando la vasta letteratura sulle reazioni colloidali ho trovato che alcuni autori (Lövy, Braudt e Mras), hanno ottenuto reazione dell'oro colloidale positiva *con curva luetica* in certi casi di grippe e di tifo esantematico. Io ho anche ottenuto reazione del mastice positiva con curva luetica in un caso di meningo-radiculo-nevrite postinfluenzale.

Ho indirizzato allora le mie ricerche nel campo sperimentale, per vedere se le reazioni colloidali fossero positive in animali colpiti da malattie infettive dell'asse cerebro-spinale. Ho potuto ottenere il liquor cerebro-spinale di cinque conigli, inoculati per via cerebrale col virus rabbico fisso, dell'Istituto antirabbico di Roma. Il liquor fu prelevato al 7° giorno dall'inoculazione, quando i conigli erano in piena paralisi rabbica, e circa 24 ore prima della morte. Ebbene in tutti i cinque liquor non ho notato alcun aumento delle globuline (metodo Pandy), ma ho ottenuto con la mastice-reazione in quattro casi curva tipo paralisi progressiva, in un caso curva tipo tabes: insomma flocculazione con maximum *sempre* nella zona luetica.

Una conferma alla mia ipotesi induttiva è stata portata da ricerche di Bonfiglio sul liquor dei conigli. Egli ha trovato, esaminando il liquor di 19 conigli, che in 4 di essi la reazione del mastice era positiva con curva di paralisi progressiva. In nessuno di questi casi vi era aumento dell'albumina totale; in uno vi era aumento delle globuline, negli altri tre le globuline non erano aumentate; a volte vi era spiccata linfocitosi. Bonfiglio ha esaminato preparati istologici del cervello di due di questi conigli a reazione del mastice positiva con curva di paralisi ed ha notato abbondanti infiltrati plasmatocitari sia nella pia sia nel tessuto nervoso.

Data l'esistenza della linfocitosi e date le lesioni isto-patologiche riscontrate dal Bonfiglio si può ritenere che nei conigli con mastice positiva esistesse un processo infettivo.

Tutti questi fatti ci permettono di ritenere che ogniqualvolta un microrganismo attacca il sistema nervoso centrale, si formano delle sostanze proteiche do-

vute o al metabolismo dei microbi o al processo di reazione dei tessuti colpiti dal processo infettivo. Queste speciali sostanze proteiche determinano la flocculazione dei metalli e delle resine colloidali sempre nella zona luetica e sopratutto dànno curva tipo paralisi progressiva: cioè fanno flocculare i metalli colloidali o le resine nelle diluizioni ove queste sostanze proteiche si trovano in maggiore concentrazione.

Con questa ipotesi vengono chiariti tutti quei casi di sclerosi a piastre, di encefalite epidemica acuta e cronica, di lues nervosa e di tabes, che dànno reazione colloidale positiva, senza alcun aumento dell'albumina totale e delle globuline. Si viene ad avere anche una spiegazione esatta del perchè prevale l'intensità di flocculazione sulla quantità delle albumine nella sclerosi a piastre, nell'encefalite epidemica, nella lues e nella metalues nervosa (sopratutto questo fenomeno si nota nella paralisi progressiva); poichè in questo gruppo di malattie all'azione flocculante delle varie globuline, quando sono aumentate, viene a sommarsi l'azione flocculante di queste nuove sostanze proteiche.

Ci si può spiegare perchè la sclerosi a piastre e l'encefalite epidemica acuta e cronica dànno *sempre* curve caratterizzate dal massimo di flocculazione nella zona luetica e sopratutto curve di paralisi progressiva come le varie malattie luetiche del sistema nervoso centrale.

Se si esamina l'altro gruppo di malattie organiche del sistema nervoso centrale, in cui prevalgono le albumine, s'intende sempre relativamente all'altro gruppo di malattie, sull'intensità di flocculazione, si nota che entrano in giuoco due fattori principali: l'albumina (sero-albumina) che ha un'azione protettiva sulla flocculazione e le varie globuline che hanno azione flocculante. Quanto più predomina l'albumina sulle globuline, tanto meno intensa è la flocculazione. Nella maggior parte dei tumori cerebrali e delle meningiti tubercolari del cervello, in cui in genere si nota un certo equilibrio fra albumina e globuline si hanno flocculazioni di media intensità e si osserva che il maximum di flocculazione si sposta a destra o a sinistra (frequentissime sono le curve di tabes e di lues cerebri in queste malattie) a seconda della quantità delle globuline.

Nelle affezioni organiche del sistema nervoso centrale in cui si nota solo aumento dell'albumina senza aumento delle globuline, qualunque sia questo aumento, non si ha *mai* flocculazione delle micelle dei metalli o delle sferule delle resine. La flocculazione comincia ad apparire, in questo gruppo di affezioni, solo quando comincia a notarsi l'aumento delle globuline.

Se si esaminano un dato numero di sindromi umorali diverse riguardo alla quantità delle globuline di una qualunque malattia organica del sistema nervoso centrale (ad es. noi abbiamo riportato le sindromi umorali che si hanno nelle compressioni midollari), si nota che vi è (nel secondo gruppo di malattie) una proporzione matematica fra l'aumento delle globuline e l'intensità di flocculazione. Questo fatto indica che non bisogna dare valore alla qualità delle globuline ma invece alla quantità di esse: il maximum di flocculazione si sposta da destra a sinistra gradatamente e parallelamente all'aumento delle globuline, in modo che dalle curve meningitiche si passa mano mano alle curve di lues cerebri, di tabes, di tabo-paralisi e di paralisi progressiva in una stessa malattia e ciò in rapporto preciso con l'aumento delle globuline. Le cosidette curve a tipo meningitico (che dovrebbero comprendere tumori cerebrali, ascessi cerebrali, meningiti tubercolari, ecc.), sono dovute al fatto che in queste malattie vi è forte prevalenza dell'albumina sulle globuline, di modo che le globuline possono esercitare la loro azione flocculante solo in quelle diluizioni del liquor ove l'albumina, che ha azione protettiva sulla flocculazione, è in concentrazione minore. Perciò quanto più l'albumina totale tende ad equilibrarsi colle globuline tanto più il maximum della flocculazione si sposta di conseguenza verso diluizioni del liquor a sinistra, come avviene nelle meningiti tubercolari e nei tumori cerebrali, che dànno frequentemente curve con maximum di flocculazione nella zona luetica.

Nella metalues e nella lues nervosa, nella sclerosi a piastre e nell'encefalite epidemica domina fortemente la flocculazione, perchè oltre all'azione flocculante delle sostanze speciali dovute o al metabolismo degli agenti morbigeni o al processo di reazione dell'organismo di fronte all'azione di questi microbi (sostanze proteiche che ci spiegano quei casi, che resterebbero diversamente paradossali, in cui si ha flocculazione senza aumento delle globuline) si ha anche l'azione flocculante delle globuline, che in genere, sopratutto nella metalues, prevalgono sull'albumina, fino ad aversi (reperto questo *squisitamente peculiare* delle sindromi umorali della metalues nervosa e con molto minor frequenza della lues nervosa ed *eccezionalmente* anche della sclerosi a piastre e dell'encefalite epidemica acuta e cronica) aumento delle globuline senza aumento dell'albumina.

Si viene quindi ad avere un'idea esatta della complessità degli elementi flocculanti [nel dire globuline sono compresi gli elementi del sangue, le albumine dovute al disfacimento del tessuto ectodermico (Goebel), le albumine dovute al disfacimento del tessuto mesodermico (Goebel), le varie globuline che si rilevano col metodo frazionato di Kafka], elementi tutti che variano quantitativamente non solo in diverse malattie ma nella stessa malattia a seconda la gravità del processo morboso. In una sindrome da compressione del midollo ad esempio in un primo tempo si hanno globuline dovute all'irritazione delle meningi; proseguendo il processo avviene per la stasi una fuoriuscita dai vasi di elementi sanguigni; aggravandosi la sindrome di compressione si ha lo sfacelo della sostanza stessa del midollo e quindi globuline di provenienza ectodermica. Questa variabilità degli elementi flocculanti unita alla maggiore o minore loro quantità dà ragione della grande incostanza delle curve (tenendo presente l'azione protettiva della sero-albumina).

Tutte queste sostanze proteiche del liquor patologico assumono carica elettrica opposta a quella delle soluzioni colloidali e della sospensione di resine perchè sono in presenza degli elettroliti del liquor. L'alcalinità o acidità del liquor influiscono come elementi secondari (dato sopratutto che i lievi gradi di acidità e di alcalinità del liquor hanno minime oscillazioni e mutano di continuo nella stessa malattia) nel favorire una maggiore o minore intensità di flocculazione.

CONCLUSIONE.

Le reazioni colloidali del liquido cefalo-rachidiano non sono specifiche per la lues e la metalues nervosa, poichè possono dare curve nella zona luetica in molte malattie organiche del sistema nervoso centrale, che presentano nel liquor aumento delle globuline.

Non esistono curve specifiche, in sensu strictiori, ma solo curve più o meno costanti.

In tutte le reazioni colloidali si nota la costanza straordinaria della curva di paralisi progressiva: le altre curve delle malattie nervose luetiche sono molto meno costanti e più o meno differenziate a seconda la diversa sensibilità dei vari sistemi colloidali.

Le malattie non luetiche presentano curve estremamente incostanti, tranne la sclerosi a piastre e l'encefalite epidemica, che dànno curve con massimo di flocculazione *sempre* nella zona luetica e nella grande maggioranza dei casi curve tipo paralisi progressiva.

Dato che le reazioni colloidali sono tutte basate sugli stessi principii fisico-chimici, che regolano i rapporti fra colloidi a carica elettrica opposta (in questo caso da una parte le micelle dei metalli colloidali e le sferule delle resine in sospensione e dall'altra le diverse qualità di globuline, che in presenza di elettroliti assumono una carica elettrica opposta a quella dei colloidi artificiali), ho lasciato da parte la reazione dell'oro colloidale, difficilissima per la tecnica, e la reazione del benzoino colloidale, poco differenziata perchè scarsamente sensibile, ed ho

scelta la reazione del mastice, da me eseguita col metodo Goebel, metodo oltremodo semplice e meno soggetto a cause di errori.

Ho applicato questa reazione nell'esame metodico di oltre seicento liquor cerebro-spinali. Ho esaminato novantacinque casi di paralisi progressiva, dodici casi di tabo-paralisi, trentaquattro casi di tabes, trentacinque casi di lues nervosa (meningiti, arteriti, gomme), ed otto casi di heredo-lues. La reazione del mastice è stata positiva nel cento per cento dei casi. Nei novantacinque casi di paralisi progressiva ho ottenuto ottantatre curve tipiche di paralisi e dodici curve di tabo-paralisi; nei dodici casi di tabo-paralisi sei curve di tabo-paralisi e sei curve di paralisi; nei trentaquattro casi di tabes ho riscontrato venti curve tipo tabes, sette curve tipo paralisi progressiva, sei curve tipo tabo-paralisi, una curva tipo lues cerebri; nei trentacinque casi di lues nervosa e negli otto di heredo-lues ho ottenuto in trentadue casi curve di lues cerebri, in un caso curve di paralisi progressiva, in due casi curva di tabo-paralisi, in tre casi curve di tabes, in cinque casi curve caratteristiche dal massimo di flocculazione nelle diluizioni a destra 1/32 e 1/64).

Su oltre quattrocento liquidi cefalo-rachidiani di malattie non luetiche del sistema nervoso ho ottenuto reazione positiva o subpositiva (non ho considerato i gradi di intorbidamento), in sessantasette liquor e precisamente nei liquor dei tumori cerebrali e midollari, nell'encefalite epidemica, nella sclerosi a piastre, nelle meningiti tubercolari del cervello, nei tubercolomi del cervello, negli ascessi cerebrali, nel morbo di Pott, nelle demenze encefalo-malaciche e nell'arteriosclerosi cerebrale. La sclerosi a piastre e l'encefalite epidemica hanno dato curve caratterizzate dal massimo di flocculazione *sempre* nella zona luetica e nella maggior parte dei casi le curve erano tipo paralisi progressiva. Le altre affezioni a reazione del mastice positiva solo in diciotto casi hanno dato curve con massimo di flocculazione nelle diluizioni a destra, negli altri casi hanno dato curve tipo lues cerebri, tipo tabes, tipo tabo-paralisi, tipo paralisi progressiva.

Paragonando complessivamente da una parte l'intensità (grado ed estensione) di flocculazione della resina mastice con la quantità delle albumine (sero-albumina e sero-globulina) ho notato una dissociazione fra questi elementi: nelle malattie luetiche e metaluetiche del sistema nervoso centrale, nella sclerosi a piastre e nell'encefalite epidemica prevale l'intensità di flocculazione sulla quantità delle albumine, fino ad aversi reazione del mastice positiva ad albumine non aumentate; in tutte le altre malattie del sistema nervoso centrale prevalgono invece nettamente le albumine sull'intensità di flocculazione della resina mastice, fino ad aversi 0.70‰ di albumina totale, lieve aumento delle globuline e la negatività della reazione colloidale.

Questo fenomeno di dissociazione albumino-colloidale divide in due gruppi le malattie organiche del sistema nervoso centrale, di fronte al comportamento con la reazione colloidale. Nel primo gruppo — metalues e lues nervosa, sclerosi a piastre ed encefalite epidemica — il primo ed a volte l'unico fenomeno biologico che rivela l'alterazione del liquor è dato dalla flocculazione della reazione colloidale; questo fatto è costante nella metalues e nella lues nervosa, meno costante nella sclerosi a piastre e nell'encefalite epidemica acuta e cronica. Nella metalues dopo il fenomeno della flocculazione della reazione colloidale si ha in genere l'aumento delle globuline ed in ultimo l'aumento dell'albumina: le globuline sono prevalenti sull'albumina (rara eccezione fa qualche caso di tabes). Nella lues nervosa i rapporti fra globuline ed albumina sono quanto mai varie, poichè a volte dominano le globuline, altre volte si nota un equilibrio fra albumina e globuline, altre volte infine si ha prevalente l'albumina. Nella sclerosi a piastre il rapporto fra questi due elementi è anche vario in genere e, almeno nei miei casi, prevale l'albumina sulle globuline; si ha però a volte prevalenza delle globuline sull'albumina. Nell'encefalite epidemica si notano gli stessi rapporti fra albumina e globuline, che si hanno nella sclerosi a piastre. Si può dire adunque che la prevalenza delle

globuline sull'albumina, prevalenza che può arrivare al punto da aversi notevole aumento delle globuline ad albumina normale, è un fenomeno peculiare della metalues nervosa, poichè si ha meno costantemente nella lues nervosa, eccezionalmente nell'encefalite epidemica e nella sclerosi a piastre, mai in tutte le altre malattie organiche del sistema nervoso centrale.

Nel secondo aggruppamento di malattie organiche del sistema nervoso centrale (arteriosclerosi cerebrale, tumori cerebrali, ascessi cerebrali, meningiti purulente del cervello, demenze encefalo-malariche, ecc.), si nota invece che il primo fenomeno biologico che rivela l'alterazione del liquor è dato dall'aumento dell'albumina, cui segue l'aumento delle globuline ed infine la positività della reazione colloidale. L'albumina in tutte queste diverse malattie organiche del sistema nervoso centrale prevale a volte fortemente sulle globuline; si nota solo una tendenza all'equilibrio fra questi due elementi nelle meningiti tubercolari del cervello e nei tumori cerebrali. La flocculazione della resina mastice comincia ad apparire soltanto quando vi è aumento delle globuline, *non si ha mai in questo gruppo di malattie positività della reazione colloidale quando non vi è aumento delle globuline:* si nota inoltre che quanto più è aumentata l'albumina relativamente alle globuline tanto meno è forte il grado e l'estensione della flocculazione. I rapporti perciò fra questi due elementi hanno un valore essenziale per il prodursi delle curve: l'azione flocculante delle varie specie di globuline è in antitesi con l'azione inibente la flocculazione dell'albumina. Si osserva che quanto più aumentano le globuline tanto più aumenta il grado e l'estensione della flocculazione ed il maximum di precipitazione si sposta *nella stessa malattia* dalle diluizioni di destra a quelle di sinistra e le curve perciò si trasformano da curve tipo meningitico a curve tipo lues cerebri, tipo tabes, tipo tabo-paralisi, tipo paralisi progressiva: *vi è quindi un parallelismo in questo gruppo di malattie fra le globuline e l'intensità di flocculazione della resina colloidale, parallelismo matematico e non fra qualità di globuline e flocculazione, ma fra quantità di globuline e flocculazione.*

Dal punto di vista pratico il rapporto fra quantità delle albumine ed intensità di flocculazione della resina mastice si può utilizzare come criterio differenziale fra una malattia luetica e metaluetica del sistema nervoso centrale e una malattia non luetica del nevrasse, quando si può escludere, s'intende, una sclerosi a piastre ed un'encefalite epidemica.

Questo fenomeno può utilizzarsi nei casi in cui è spiccato, quando cioè predomina fortemente l'intensità di flocculazione sulla quantità delle albumine (casi tipici quelli in cui si ha flocculazione della resina nella zona luetica senza che si noti alcun aumento delle globuline), oppure quando predomina al contrario fortemente la quantità delle albumine sull'intensità di flocculazione (casi tipici ho ottenuti sopratutto nell'arteriosclerosi cerebrale, dove perfino con 0.70 ‰ di albumina e lieve opalescenza con la Pandy, si ha reazione del mastice negativa). Questo criterio differenziale può benissimo sostituire in molti casi le curve, che sono quanto mai incostanti. Nei casi in cui questo fenomeno è incerto, poichè si manifesta una tendenza all'equilibrio fra intensità di flocculazione e globuline (e ciò si nota nella meningite tubercolare e nei tumori cerebrali in rapporto alla tendenza dell'equilibrio che si ha in queste malattie fra albumina e globuline) è necessario integrarlo con gli altri numerosi elementi che l'esame del liquido cefalorachidiano fornisce.

Notevoli sono le considerazioni che si possono trarre dalla constatazione di questo fenomeno di dissociazione albumino-colloidale dal punto di vista teorico. Lasciate da parte le innumerevoli teorie, antiche e recenti, che per la loro unilateralità sono in troppo stridente contrasto con la complessità degli elementi, che entrano in giuoco nel meccanismo di produzione delle reazioni colloidali del liquido cerebro-spinale, e limitandoci alla discussione delle teorie, che mettono in rapporto il fenomeno della flocculazione delle micelle dei metalli colloidali e delle sferule delle resine in sospensione con le varie qualità di globuline del liquor patologico (Kafka, Fischer, Lang, Goebel, Bieberfeld, Eskuchen, Guillain, Laroche, Le-

chelle, Macheboeuf, ecc.), dobbiamo notare che mentre questo rapporto risulta nelle malattie non luetiche del sistema nervoso centrale (che io ho riunite in un unico gruppo, basandomi sulla prevalenza dell'albumina sull'intensità di flocculazione, relativamente s'intende a quello che si osserva nella metalues e nella lues nervosa, nella sclerosi a piastre e nell'encefalite epidemica) invece nelle malattie luetiche, nell'encefalite epidemica e nella sclerosi a piastre, questo rapporto non esiste.

Considerando quindi che le globuline sono eguali tanto nei processi luetici, metaluetici, nella sclerosi a piastre, nell'encefalite epidemica che in tutte le altre malattie organiche del sistema nervoso centrale (globuline dovute, secondo logicamente e sperimentalmente ammette Goebel, al disfacimento del tessuto mesodermico e alla distruzione del tessuto ectodermico) e considerando *sopratutto* che la flocculazione della resina mastice si può avere in casi di sclerosi a piastre, di encefalite epidemica acuta e cronica, di tabes, di lues nervosa, in cui non si nota alcun aumento delle globuline, si deve ammettere che in questo gruppo di malattie esistono altre sostanze proteiche, le quali hanno la proprietà di far flocculare le sospensioni colloidali nelle diluizioni del liquor a sinistra, nelle diluizioni cioè ove queste sostanze sono in maggior concentrazione.

Ricerche sperimentali sul liquor dei conigli inoculati con virus rabbico mi hanno dimostrato che anche con questi liquor si ha flocculazione della resina mastice nella zona luetica, sopratutto con curve tipo paralisi progressiva, senza che si noti aumento delle globuline.

Ricerche di Bonfiglio anche sui conigli hanno dimostrato che si può avere curve tipo paralisi progressiva senza aumento delle globuline: in questi casi di Bonfiglio una spiccata linfocitosi del liquor e caratteristici reperti isto-patologici confermano che i conigli, che presentavano queste curve tipo paralisi progressiva con la reazione del mastice, erano stati colpiti da una malattia infettiva del nevrasse.

Nella letteratura si trovano infine casi di tifo esantematico e di grippe che hanno dato con la reazione dell'oro colloidale curve tipo luetico. Inoltre io ho ottenuto reazione del mastice positiva con curva luetica in un caso di meningo-radiculo-nevrite postinfluenzale.

Tutti questi fatti rendono rigorosa l'ipotesi induttiva che ogni qualvolta un agente infettivo colpisce l'asse cerebro-spinale si ha la formazione di sostanze proteiche o dovute al metabolismo dei microbi o al processo di reazione dell'organismo di fronte all'azione degli agenti morbigeni, sostanze proteiche, che determinano la flocculazione delle micelle dei metalli colloidali e delle sferule delle resine in sospensione *sempre* nella zona luetica, nelle diluizioni cioè ove si trovano in maggiore concentrazione.

Ammettendo quest'ipotesi si ha la spiegazione del complesso problema delle reazioni colloidali. Tutti i fatti che prima sembravano paradossali e contradittori vengono chiariti.

Viene ad essere spiegato l'aggruppamento della lues e metalues nervosa con l'encefalite epidemica e con la sclerosi a piastre, aggruppamento che non è possibile spiegare con nessun'altra ipotesi; viene ad essere chiarita la prevalenza della flocculazione sulle globuline in questo gruppo di malattie, poichè all'azione flocculante delle varie specie di globuline si somma l'azione flocculante di queste sostanze proteiche, di modo ch'è possibile dall'azione sinergica di queste sostanze aversi la flocculazione delle sospensioni colloidali nelle diluizioni in cui l'albumina ha, per la sua concentrazione, un maggiore potere protettivo sulla flocculazione.

Inoltre si ha la spiegazione di quei numerosi casi, che gli altri autori avendoli riscontrati chiamavano giustamente paradossali, in cui si nota flocculazione delle sospensioni colloidali senza che vi sia aumento delle globuline.

Si può quindi concludere che numerosi sono gli elementi che hanno azione flocculante nei liquor patologici. Oltre queste sostanze proteiche, che si hanno nelle malattie infettive del nevrasse, hanno infatti, e questo è stato ampiamente dimostrato dalle ricerche di Kafka, di Fischer e di altri numerosi autori, azione floc-

culante le diverse globuline che col metodo frazionato di Kafka si constatano nella paralisi progressiva, nella tabes, nella lues cerebri, le globuline dovute al disfacimento del tessuto nervoso, gli elementi componenti del sangue che si trovano in molte malattie commiste al liquor, le globuline che derivano dal disfacimento dei tessuti mesodermici.

Tutte queste diverse sostanze proteiche, che, in presenza degli elettroliti contenuti nel liquido cefalo-rachidiano, assumono una carica elettrica opposta a quella delle micelle dei metalli colloidali e delle sferule delle resine, producono il fenomeno della flocculazione delle sospensioni di colloidi instabili: l'acidità e l'alcalinità del liquor sono elementi di valore secondario nella produzione del fenomeno della flocculazione, poichè hanno solo lievi oscillazioni e possono lievemente influenzare l'intensità della flocculazione.

Il rapporto quantitativo fra le sostanze proteiche che producono la flocculazione e le sostanze che l'inibiscono è l'elemento essenziale del meccanismo di produzione delle curve.

Questo rapporto nelle malattie non luetiche del sistema nervoso centrale (ad eccezione della sclerosi a piastre e dell'encefalite epidemica) è quanto mai vario, poichè a seconda della gravità del processo morboso aumentano le globuline e questo spiega l'estrema incostanza delle curve in queste malattie. Il fatto poi che in questo gruppo di malattie sono in giuoco solamente le globuline di fronte alla azione contraria dell'albumina dà ragione del fatto che quando le globuline sono scarsamente aumentate la flocculazione si ha nelle diluizioni a destra, dove l'azione protettiva dell'albumina è quasi nulla per la diluizione progressiva avvenuta.

Questo rapporto nelle malattie luetiche, nell'encefalite epidemica, e nella sclerosi a piastre è quasi costante, poichè in tutte queste malattie l'albumina che ha azione inibente la flocculazione è in genere scarsamente aumentata mentre alla azione flocculante delle globuline, che sopratutto nella metalues nervosa sono in prevalenza sull'albumina, si somma l'azione flocculante delle sostanze proteiche, che io in base ad un'induzione rigorosa, convalidata da numerosi fatti, ammetto che si trovano nel liquido cefalo-rachidiano in queste, come in tutte le altre malattie infettive del sistema nervoso centrale.

L'azione sinergica di queste sostanze flocculanti o l'azione isolata, quando le globuline non sono aumentate, di una sola specie di sostanze proteiche flocculanti, ci spiega perchè nella lues e nella metalues del sistema nervoso centrale la reazione del mastice è positiva nel cento per cento dei casi ed è sempre nelle diluizioni a sinistra. I casi di lues nervosa che hanno dato flocculazione delle diluizioni a destra erano casi in cui vi era forte aumento dell'albumina totale, che per la sua azione protettiva impediva la fiocculazione nelle diluizioni medie. Ci si spiega inoltre perchè l'encefalite epidemica acuta e la sclerosi a piastre, che pur hanno una sindrome umorale diversa della metalues e della lues nervosa danno sempre curve tipo paralisi progressiva, tipo lues cerebri, tipo tabes.

BIBLIOGRAFIA.

Per la vasta letteratura sull'argomento si confrontino le due seguenti pubblicazioni:
GUILLAIN, LAROCHE e LECHELLE. *La réaction du benjoin colloïdal*. Paris, 1922, édit. Masson.
BIEBERFELD. Zeitsch. f. d. ges. Neur. u. Psych. Origin., 83, 1923.

Principali pubblicazioni consultate non comprese nelle precedenti:

AXENFELD. Centralblatt f. Physich., 1908.
BECHHOLD. *Die Kolloide in Biologie und Medizin*. Th. Steinkopff, Dresden.
BONFIGLIO. Policlinico, Sez. Prat., giugno 1923.
BONSMANN. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., Bd. 4, 20, 1920.
BRECCIA. Berl. Klin. Wochenschr., 1910.
BRUXTON e TREANGUE. Zeit. f. Psysik. Chim., 1907 e 1908.

CERVENKA. Referate z. f. d. ges. Nerv., 1921.
DEFISCH e RICHER. Gesell. f. Med. Wien, maggio 1922.
DE SANCTIS e PISANI. Policlinico. Sez. Med., 1923.
DIBLO. Lancet, t. CC, 11, 1922.
EICKE. M. Med. Woch., 1913, n. 49.
ESKUCHEN. Deutsch. Zentr.. f. Nerv., 1917, H. J.
FERRARO. Policlinico, Sez. Prat., gennaio 1922.
FERRARO. Policlinico, Sez. Med., 1923.
FISCHER. Zeit. f. d. gesfl exp. med., Bd. 14, H. 1-2, 560-112, 1921.
FLESCH. Zeit. f. d. ges. N. n. Psych., R. 26, 5, 318, 1915.
GOEBEL. Münch. M. Woch., 1921.
GRINIS e FRANK. M. Med. Woch., H. 61, S. 1216, 1914.
LAMBLING. Précis de Biochimie. Masson, éd. Paris, 1921.
KAFKA. Arch. f. Psych., 1918.
KIRSCHBERG. Arch. f. Psych. und Neur., Bd. 57, 1917.
HOLZMANN. Neur. de Chirurg. Teil. II, S. 325.
JACOBSTAHL. Neur. Zentr., 1919.
JACOBSTAHL e KAFKA. Berl. Hein. Woch., 1916, m. 4 e 12.
LANGE. Berl. Klin. Woch., 1912, m. 19.
MARIE P., BOUTTIER H. e JARGOULESCO. Ann. de Medicin, t. XII, n. 4, 1922.
MRAS. Dermat. Woch., Bd. 74.
MRAS e BRANDT. Wien. Med. Woch., H. 32, S. 1021, 1919.
MUGGIA. Arch. di patol. e clin. med., anno IV, 1922.
MURSAM. Neur. Centr., n. 4, 1916.
NEISSER e FRIEDEMANN. Münch. med. Woch., hi. 11 e 19, 1904.
NEUFELD. Zeit. f. immunitatis, 1917.
PIETRAVALLE. Annali d'Igiene, 1922.
PISANI. «Policlinico», Sez. Med., marzo 1923.
ID. «Policlinico», Sezione Medica, giugno 1923.
ID. Il Cervello, 1923 (in corso di pubblicazione).
ID. Atti del Congresso di freniatria, 1923.
ID. Accademia medica di Roma, seduta 24 giugno 1923.
POWIS. Zeitsch. f. physik Chem., n. 89, 1914.
RAPISARDI. Biochimica e terapia sperimentale, 1923 (in corso di pubblicazione).
ID. «Policlinico», Sezione Pratica, luglio 1923.
RIZZO. Rivista di pat. nervosa e mentale, 1922.
SACHS. Berl. Klin. Woch., 1916, h. 53, S. 690.
SANTANGELO. Zeitsch. f. d. Ges. Reur. und Psych. Orig., n. 80.
ID. Atti del XVI Congresso di freniatria, 1923.
ID. Il Cervello, fasc. 1-2, 1923.
ID. Gazzetta Medica Nap., fasc. 1-2.
SANTANGELO e PISANI. Cervello, 1923 (in corso di pubblicazione).
SCHAFFER. M. Med. Woch., 1919.
SETTE. Comunicazione all'Acc. Med. di Roma, 24 giugno 1923.
SPÄET. Zeit. f. Immitatsf., 1915.
STERN e POENSGEN. Berlin. Klin., 1920, pr. 12, 13, 27.
STEWART e RIDDEL. The Journ. of Neur. and Psych., vol. II, n. 8, 1923.
TOMESCU e OBREGIA. Spitalul Ig., 41.
TERZANI. Rivista Critica di clin. med., 1922, n. 1-2.
URECHIA e JARGOULESCU. Compt. Rend. Soc. de Biol., vol. LXXIX, pag. 893, 1916.
WALLPOLE. Proc. of the Physiol. Soc., 18 ottobre 1913.
WARNOCH. The Journ. of Labor. and Clin. Med., vol. 7, n. 7, 1922.
ZALOZIECKY. Deutch. zeit. f. Nerv., 1913, Bd. 47 e 48.
ZSIGMONDY. Med. Klinik, 1909, pr. 29-30.

RASSEGNA BIBLIOGRAFICA

Sulla via centrale dell'ipoglosso. (1)

È una poderosa monografia di più di cento pagine, corredata di numerose illustrazioni nel testo e di nove tavole fuori testo, riproducenti preparati microscopici, pubblicata con l'usato lusso tipografico, dal *Journal f. Psychologie u. Neurologie*. L'Autore vi espone i risultati delle sue ricerche sperimentali sull'argomento eseguite sopra le scimmie. Continui però vi sono i richiami all'anatomia comparata, all'anatomia umana, alla fisiologia ed alla clinica, e da questi il lavoro acquista un particolare valore per chiarire numerosi problemi di fisiopatologia.

Il materiale sperimentale si compone di 19 scimmie dei generi macacus e cynocephalus. In queste fu praticata l'estirpazione bilaterale dei XII (2 osservazioni), unilaterale del XII e del X (due osservazioni), del XII, del VII e del X (2 osservazioni, bilaterale dei XII e unilaterale del VII (un'osservazione), bilaterale dei VII e unilaterale del XII (un'osservazione) e bilaterali dei VII e XII (un'osservazione). In altre esperienze ancora fu praticata l'estirpazione unilaterale del focus glossomotorio o isolata o associata all'estirpazione del XII controlaterale o del X e del XII controlaterale oppure di ambedue i XII. In un'ultima esperienza infine l'autore con i due centri corticali glosso-motorî estirpò i due XII e il nervus lingualis sinister.

La monografia consta essenzialmente di due parti: una prima parte anatomica, una seconda parte fisiopatologica.

Le conclusioni alle quali giunge l'autore nella parte anatomica sono le seguenti:

La via ipoglosso-piramidale contrae rapporti con le cellule del nucleo eterolaterale del XII e precisamente in corrispondenza del segmento distale di questo con i gruppi cellulari ventro-laterale e ventrale, in corrispondenza del segmento medio con i gruppi ventrale e laterale, in corrispondenza del segmento prossimale con i gruppi mediale e ventro-laterale; inoltre coi gruppi cellulari dorsali del segmento medio e ventrali del segmento distale del nucleo omolaterale. Singole cellule del segmento distale medio (cellule dei gruppi laterale, dorsale e mediale) e prossimale (specialmente i gruppi ventrale e dorso-laterale) del nucleo omolaterale stanno in connessione con le fibre radicolari del XII.

Il nucleo di questo si spinge fino alla parte prossimale del midollo cervicale. I fasci radicolari, però, del ramus descendens hypoglossi, contrariamente alle vedute di Holl, Beevor-Horsley, Goldstein e Minea non originano dalle radici C_1 e C_2. Infatti nelle scimmie nelle quali l'ipoglosso era stato resecato dietro l'ansa descendens le alterazioni del corno anteriore del primo segmento cervicale del midollo non erano più evidenti che in quelle nelle quali era stato resecato in avanti di questa.

Nelle scimmie, per lo meno nei Macacus e nei Cynocephalus, non esistono gruppi cellulari corrispondenti ai nuclei di Roller e di Duval. Esiste invece il nucleus intercalatus che in un caso (resezione del X e XII unilaterale) presentava le corrispondenti cellule nervose diminuite di numero ed impicciolite mentre in altri (resezione unilaterale del XII) erano rarefatte le fibre che uniscono il nucleus intercalatus al nucleo dell'ipoglossus.

Alla formazione del plexus endonuclearis del nucleo dell'ipoglosso (almeno nelle scimmie) concorrono per la parte più importante i dendriti delle cellule nervose del nucleo del XII omolaterale, in piccola parte (mediante fibre ancora sconosciute) le terminazioni della via ipoglosso-piramidale controlaterale, mentre il plexus peri-

(1) G. Mingazzini. *Ueber die zentrabl. Hypoglossis bahn.* Journal f. Psychologie u. Neurologie, Bd. 29, S. 257, 1923.

nuclearis è formato dai dendriti delle cellule suddette, da ciuffi del nucleus intercalatus e probabilmente anche da collaterali riflesse.

Per le fibre, che decorrono lungo la parte ventrale del nucleo del XII (fibrae coronariae), è accettabile la divisione di Winkler in fibre ventro-mediali e ventro-laterali. Queste ultime non si continuano con quelle. Una parte delle fibrae coronariae ventro-laterali e delle fibrae suprareticulares provengono dalla parte media e prossimale del nucleo del XII. È verosimile che dal nucleo del XII partano fibre, che in parte, mediante le anastomosi extracraniche fra il XII e il X, innervano gli abduttori delle corde, in parte invece come fibrae suprareticulares, contraendo rapporti con la radice del nervo vago, innervino il palato molle. La resezione contemporanea del VII e del XII non rende più spiccate le alterazioni del nucleo del XII.

I gruppi mediali di fibre radicolari del XII stanno prevalentemente in stretto rapporto con l'innervazione corticale, i laterali con le cellule nervose dorso-laterali del nucleo del XII. Da ciò l'autore è tratto a pensare che i secondi servano ai movimenti grossolani della lingua, i primi ai movimenti fini.

Le fibre del XII non s'incrociano conformemente a quanto e dal Mingazzini e da altri autori è stato in precedenza constatato. Non vi sono rapporti tra le cosidette fibrae afferentes del XII e il nucleo dello stesso nervo; esse non appartengono alla via piramidale, poichè furono riscontrate indenni in casi nei quali la via piramidale del XII era completamente degenerata.

Le cosidette fibrae commissurales dei nuclei del XII non prendono rapporto coi medesimi. Esse quindi non meritano affatto questo nome.

Nelle scimmie non antropoidi i fasci della via centrale dell'ipoglosso si originano dal quarto inferiore del G. praecentralis e decorrono successivamente nel terzo dorsale e rispettivamente dorso-mediale del segmento anteriore della capsula interna, nel terzo medio del genu, nel terzo ventrale e rispettivamente ventro-laterale del segmento posteriore della capsula interna, nel quarto mediale del pes, tra i gruppi più dorsali dei fasci piramidali del ponte ed infine tra i fasci dorso-mediali delle piramidi per terminare mediante fibre ancora sconosciute attorno a gruppi distinti di cellule nervose del nucleo del XII.

Esaurita la parte anatomica, l'A. inizia la parte fisio-patologica del suo studio coll'analisi semeiologica delle paralisi della lingua. Egli ha potuto ben precisare la sintomatologia della paralisi atrofica unilaterale e bilaterale di origine periferica della lingua. Non gli è stato invece possibile di determinare la ragione per la quale nei casi di lesione del centro glosso-motorio corticale talvolta la lingua nel pavimento boccale devia verso il lato dell'estirpazione (paralisi tipica intraboccale) e talvolta verso il lato opposto (paralisi atipica intraboccale). L'A. a questo proposito accetta l'ipotesi di Jones, il quale ammette che dal focus glosso-motorio partano quattro fasci, che vanno rispettivamente al m. genio glosso e allo stiloglosso omo- ed eterolaterali. A seconda della prevalenza dell'uno e dell'altro della paralisi di questi muscoli, in seguito a lesione parziale del centro corticale suddetto, si avrebbe un diverso comportamento della deviazione della lingua. Anche nelle scimmie come nell'uomo si può avere un'atrofia linguale unilaterale per lesione del focus glosso-motorio eterolaterale, però meno rapida e meno spiccata che non in seguito a lesione del XII. Inoltre questa atrofia consecutiva ad estirpazione del centro corticale glosso motorio è incostante, tantochè l'autore in soli due casi l'ottenne spiccata. Ciò può essere spiegato o con l'opinione di Munck, che sostiene che i sintomi dipendenti dall'estirpazione dei foci glosso-motori siano proporzionali all'estensione ed intensità delle loro alterazioni anatomiche, oppure ammettendo col Mingazzini che questi centri non influiscano nei vari individui nello stesso grado sui centri subcorticali.

L'atrofia della lingua poi, d'origine sia centrale che periferica, s'inizia alla punta, procede verso il terzo anteriore e infine invade anche la parte rimanente della lingua. L'autore a questo proposito ritiene che innegabilmente il VII cooperi

al trofismo della parte posteriore della lingua. In alcune scimmie poi operate di estirpazione del centro corticale glosso-motorio e di resezione dell'ipoglosso, una buona parte della muscolatura della lingua rimase intatta. Ciò trova la sua rispondenza nella patologia umana nei piccoli gradi di atrofia della lingua consecutivi a lesione del XII di fronte ai gravissimi che si hanno nella paralisi labioglossolaringea e nella siringobulbia. Questo fatto è spiegabile con la gravità delle alterazioni delle cellule nervose (e del plexus endonuclearis) del nucleo del XII e colla partecipazione, probabile secondo l'A., del simpatico cervicale al trofismo linguale.

Il procedere graduale dell'atrofia linguale nel modo anzidetto lo induce ad esprimersi in senso positivo circa la vexata quaestio; cioè se i vari gruppi muscolari della lingua corrispondano a gruppi distinti di cellule nervose nucleari. Ed infatti nelle scimmie, nelle quali l'atrofia era limitata alla metà anteriore, le alterazioni delle cellule nervose più gravi del nucleo si avevano per la parte distale del nucleo nei gruppi ventrali, per la parte media e prossimale nei gruppi laterali di dette cellule.

Per quanto riguarda le modificazioni della eccitabilità elettrica della muscolatura della lingua in seguito ad ablazioni del centro glosso-motorio si hanno in corrispondenza della metà opposta della lingua, semplici alterazioni quantitative, raramente inversione della formula di contrazione, mentre per lesione del nervo ipoglosso si hanno nella metà omolaterale dapprima ipereccitabilità, e in seguito alterazioni qualitative: ciò che corrisponde a quanto fu osservato nell'uomo. La resezione contemporanea del VII non esercita alcun particolare influsso sulle alterazioni dell'eccitabilità elettrica della lingua. L'autore dai risultati dei suoi studi è tratto ad ammettere che il nucleo dell'ipoglosso innervi parzialmente gli abduttori delle corde vocali omolaterali e che dal quarto ventrale del G. praecentralis partano fibre, che percorrono la stessa via delle fibre dell'ipoglosso e sono destinate in gran parte agli adduttori della corda eterolaterale, in piccola parte agli adduttori della corda omolaterale. I sintomi corrispondenti alle lesioni di queste formazioni sono temporanei. Ciò spiega il disaccordo tra clinici e fisiologi nell'ammettere un centro corticale della laringe. Nel nervus vagus poi (nervus recurrens) vi sarebbero fibre provenienti dal XII, che vanno, agli abduttori delle corde e fibre provenienti dal centro corticale laringeo omo- e controlaterale destinate agli adduttori.

L'innervazione motoria del velopendolo sarebbe essenzialmente dovuta al vago e il facciale e l'ipoglosso non vi entrerebbero che per una parte minima (il facciale inoltre non costantemente). In alcune scimmie in seguito alla resezione del XII si ebbe tardivamente paralisi del velopendolo con disturbi disfagici spiegabili mediante fibre, che partono dal nucleo del XII, decorrono in senso centripeto lungo le vie del vago e concorrono all'innervazione del velopendolo.

Così ha termine questa monografia che rappresenta il risultato di dieci anni di ricerche ininterrottamente perseguite. Essa mantiene assai più che non prometta, poichè realizza uno studio completo delle molte ed intricate questioni, che si riferiscono alla morfologia ed alla fisiopatologia del XII, alla soluzione delle quali porta un valido contributo. Ancora una volta il neurologo di Roma, si appalesa fedele al suo metodo di risalire dall'analisi minuta e dalla critica comparata di tutti i dati, che ci porgono l'anatomia, la fisiologia e la patologia, a quella sintesi, che è lo scopo nostro finale: la conoscenza delle funzioni del sistema nervoso.

Prof. VITTORIO ASCOLI.

Diritti di proprietà riservata. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel* POLICLINICO *o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

Roma, 1923 — Tip. Cartiere Centrali. L. POZZI, ed. *resp.*

Anno XXX Roma, 1° Ottobre 1923 Vol. XXX-M (fasc. 10)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
DIRETTA DAL
Prof. VITTORIO ASCOLI
Direttore della R. Clinica Medica di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o *le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI RADIOLOGIA ED ELETTROTERAPIA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. F. GHILARDUCCI

Sindrome rachitica sperimentale ottenuta mediante l'irradiazione dell'ipofisi

per il dott. UMBERTO NUVOLI, assistente.

Per consiglio e sotto la direzione del prof. Ghilarducci eseguii nel suo Istituto una serie di esperienze sulla irradiazione dell'ipofisi nei conigli, le quali mi sembra portino un contributo sperimentale alla teoria ipofisaria della rachitide. Essendo esse state l'argomento della mia tesi di Laurea, tanto i pezzi anatomici quanto i preparati istologici, dei quali riproduco qui le fotografie, furono presentati alla Commissione della Facoltà Medica nella discussione della tesi il 22 luglio 1922, come anche, per desiderio del prof. Ghilarducci, alla Società Romana di Radiologia nella seduta del 2 maggio 1922 e a quella dell'Accademia Medica di Roma del 24 dicembre dello stesso anno.

Nel pubblicare dette esperienze esprimo al prof. Ghilarducci i sensi della mia più viva riconoscenza.

Irradiazione diretta della ipofisi - Sua azione sullo sviluppo dello scheletro.

Tecnica: si usò l'apparecchio « Record » tubo « S.H.S. ». Distanza focale 25 cm. Scintilla equivalente 35 cm. M.A.I.A. 3 1/2. Bottone 12.

Interruzioni 2000. Senza filtro.

Il tempo della irradiazione variò da 7 a 40 minuti. Le irradiazioni fino a 10 minuti si eseguiscono in una sola seduta. Quelle superiori a 10 minuti in più sedute.

Si scelsero conigli appena slattati e se ne fecero quattro serie. Per ciascuna serie si presero conigli di una stessa nidiata. Ogni tre, uno venne lasciato per controllo.

Si cercò quindi di localizzare l'azione dei raggi per quanto fosse possibile alla sola ipofisi. Per questo si determinò un punto sulla parete laterale del cranio corrispondente alla proiezione della sella turcica. Da misure accuratamente eseguite, la proiezione della sella sulla parete laterale del cranio risultò circa 2 mm. al disotto del punto medio di una linea congiungente il margine posteriore dell'orbita, col margine anteriore del condotto uditivo est.

Un raggio perpendicolare alla parete cranica inviato su questo punto viene a passare per la sella. Per difendere il rimanente della testa si circoscrisse con gomma al piombo un quadrato di un centimetro di lato intorno al punto stabilito. Metà della irradiazione venne praticata sul lato destro del capo, metà sul lato sinistro.

Si tentarono dosi eccitanti e dosi distruggenti.

Come dose eccitante si scelse una irradiazione di 5 minuti, che non dette però resultato alcuno. Le altre dosi ebbero tutte effetto distruggente.

I serie. — Tre conigli, di cui uno viene lasciato per controllo.

Coniglio n. 1. — Entra in esperienza il giorno 19 novembre 1921. Peso gr. 500. Viene irradiato all'ipofisi per 5 minuti. L'animale cresce normalmente e non presenta alcuna alterazione degna di nota. Il giorno 15 dicembre 1921 muore di bronco-polmonite dopo 4 giorni di malattia e 27 giorni dall'inizio della esperienza.

Necroscopia: stato generale discreto; grasso ed apparato muscolare ben conservati; broncopolmonite bilaterale e edema polmonare; apparato scheletrico normale; sistema nervoso centrale normale.

L'esame istologico della ipofisi non potè essere eseguito perchè venne maltrattata e spappolata nel difficile processo di estrazione dalla sella turcica.

Coniglio n. 2. — Entra in esperienza il giorno 19 novembre 1921. Peso gr. 525. Con la tecnica esposta viene irradiato all'ipofisi per 10 minuti.

Il giorno 30 novembre 1921 (11 giorni dopo l'irradiazione) comincia a presentare lievi segni di alterazioni a carico delle epifisi distali del radio, dell'ulna e della tibia di ambo i lati. Queste parti si presentano lievemente ingrossate; nei giorni seguenti tali ingrossamenti vanno aumentando. Inoltre gli arti sono certamente sede di dolori sia spontanei che provocati. Ciò è provato dal fatto che l'animale rimane immobile e accovacciato, ritira prontamente le gambe se toccate. Se stimolato a camminare l'andatura è lenta, barcollante, incerta e gli arti vengono mossi con circospezione ed appoggiati lentamente.

Il 23 dicembre 1921 (un mese e quattro giorni dall'inizio dell'esperimento) l'animale presenta segni di malattia, abbattimento e dispnea intensa. Il giorno

28 dicembre, muore per lesione della femorale prodotta dal morso di un compagno.

Necroscopia: stato generale un po' scadente. Grasso scarso. Apparato muscolare ben conservato; focolai bilaterali di broncopolmonite; organi addominali, normali; sistema nervoso centrale normale.

Apparato scheletrico: alterazioni a carico degli arti anteriori e posteriori. Il piede anteriore in ambo i lati appare lussato al disotto dei capi articolari del radio e dell'ulna che sono fortemente ingrossati (v. fig. 7, tav. I) e deformi. La lussazione è però soltanto apparente perchè ad un attento esame si nota che la serie prossimale delle ossa carpiche è normalmente articolata con le superfici articolari del radio e dell'ulna. Lo spostamento del piede è dovuto al fatto che tutta l'epifisi distale ingrossata del radio e dell'ulna si è piegata verso l'interno sotto l'influenza del peso del corpo e ciò è stato possibile perchè tale ingrossamento epifisario è di consistenza molle e si è formato in parte per l'ingrandimento e l'allungamento della cartilagine epifisaria, in parte per l'abbondante iperproduzione di un tessuto che ha tutti i caratteri del tessuto osteoide.

Bene osservando gli ingrossamenti epifisari, si vede che la cartilagine fa sporgenza ai lati della epifisi come se fosse compressa e schiacciata fra la porzione distale e prossimale della epifisi stessa. In quanto all'arto posteriore l'epifisi distale della tibia si presenta con le identiche alterazioni e anche essa deviata verso l'interno. A carico dei piedi ant. e posteriori si nota che le ossa metacarpiche e metatarsiche sono rammollite, più lunghe del normale e i loro capi articolari si presentano rigonfiati a bacchetta di tamburo. Lo stesso dicasi per le falangi. Anche qui le cartilagini epifisarie sono aumentate di spessore. Tutte le ossa lese poi presentano una fragilità rimarchevole tanto che facilmente si fratturano nelle manovre di spellamento e scarnificazione. Tutti gli ingrossamenti epifisari presentano una consistenza duro-fibrosa. Il periostio è notevolmente ispessito specialmente in corrispondenza della zona epifisaria. Il torace si presenta normale. L'esame microscopico delle ossa ha dimostrato: notevole iperemia ed aumento di spessore della cartilagine epifisaria; in cui si ha una intensa proliferazione delle cellule cartilaginee che si dispongono in lunghe serie. Le capsule cellulari sono dilatate, tanto che la sostanza intercellulare è ridotta a un fine reticolo. In prossimità della linea di ossificazione la seriazione diviene assai irregolare e disordinata. La linea di ossificazione si presenta frastagliata e irregolarissima; in alcuni tratti il tessuto osseo neoformato si trova in piena cartilagine, in altri la cartilagine si affonda in pieno tessuto osseo (v. fig. 8 e 9, tav. II).

La sostanza ossea neoformata si dispone in lamelle di forma irregolare e più grosse del normale, aventi il carattere del tessuto osteoide e intensamente colorabili dal carminio. L'esame radiologico dà slargamento a fungo del segmento distale della diafisi, il quale si atteggia a coppa per ricevere nella sua concavità la cartilagine epifisaria ispessita (v. fig. 12 e 13, tav. II).

Subito dopo la morte dell'animale si estrasse l'ipofisi che si fissò in Zenker e si incluse in paraffina.

Al modo stesso venne estratta, fissata in Zenker ed inclusa in paraffina l'ipofisi del coniglio controllo. L'esame istologico delle due ipofisi dimostrò in quella irradiata una maggiore iperemia del lobo anteriore, diminuzione del numero delle cellule acidofile, vacuolizzazione del protoplasma cellulare indeterminazione e perdita dei limiti delle cellule (v. fig. 14 e fig. 18, tav. III).

Controllo per le due esperienze precedenti.

Gode sempre ottima salute fino alla morte avvenuta per broncopolmonite il 3 gennaio 1922.

Tabella sinottica dei pesi della 1ª serie di conigli

	Coniglio N. 1	Coniglio N. 2	Controllo
19 novembre 1921	Peso gr. 500	Peso gr. 585	Peso gr. 560
26 » »	» 525	» 595	» 580
30 » »	» 560	» 595	» 610
7 dicembre 1921	» 590	» 760	» 710
14 » »	» 570	» 1000	» 710
15 » »	» 570	» —	» —
23 » »	» —	» 820	» 930
28 » »	» —	» 790	» 995
3 gennaio 1922	» —	» —	» 880

Incoraggiato da questo primo risultato decisi di provare l'azione di una irradiazione più lunga di 10 minuti (sempre con la tecnica esposta) e di una irradiazione più breve. All'uopo presi una seconda serie di 6 conigli, di cui due furono lasciati per controllo.

Dei rimanenti, un primo fu sottoposto a una irradiazione di 40 minuti, in più sedute, un secondo a una irradiazione di 20 minuti, pure in più sedute e i due ultimi ad una irradiazione di 7 minuti, in una sola seduta.

I risultati furono i seguenti:

II serie di 6 *conigli,* dei quali due sono lasciati per controllo.

Coniglio n. 1. — Entra in esperienza il giorno 7 dicembre 1921. Peso gr. 420. Subì una prima irradiazione alla ipofisi per una durata di 10 minuti. Il giorno 14 dicembre 1921 (7 giorni dall'inizio dell'esp.) comincia a presentare le prime alterazioni scheletriche, consistenti in lievi ingrossamenti dell'epifisi distale del radio, dell'ulna e della tibia. L'andatura comincia ad apparire dolorosa, con i caratteri descritti nell'esp. precedente.

Lo stesso giorno 14 dicembre 1921 lo sottopongo ad una nuova irradiazione di 10 minuti. Nei giorni seguenti l'animale manifesta un arresto di sviluppo, con diminuzione di peso, che è però transitorio, poichè in seguito il peso torna a salire regolarmente.

Le alterazioni ossee accennate vanno rapidamente progredendo; l'andatura si fa più difficile e dolorosa: palpando il torace, si percepiscono degli ingrossamenti nodulari nei punti di unione condrocostale, i quali ricordano in tutto il rosario rachitico.

Il giorno 3 gennaio 1922 (16 giorni dopo l'ultima irradiazione), palpando il torace si sente profondamente deformato. In questo stesso giorno si sottopone ad una nuova irradiazione per la durata di 20 minuti, dopo la quale l'animale comincia notevolmente a deperire. Contemporaneamente le alterazioni ossee assumono un grado molto elevato ed anche la colonna vertebrale appare deviata.

Infine muore dopo 20 giorni dalla ultima irradiazione (in quarantasettesima giornata di esperimento).

Le urine si sono mantenute sempre normali, nè mai contennero zucchero.

L'animale non ha mai presentato turbe a carico del sistema nervoso centrale (non paralisi, non paresi, forza muscolare normale).

Necroscopia: Stato generale scadente. Grasso scarsissimo; sistema muscolare discretamente conservato. Organi toracici e addominali normali; oltrechè le identiche alterazioni osservate nella esperienza precedente a carico degli arti, si riscontrano qui marcatissime alterazioni a carico della gabbia toracica e della colonna vertebrale (v. fig. 1 e fig. 2, tav. I).

Lo sterno si presenta piegato ad angolo ottuso con seno rivolto in avanti e ricorda molto da vicino ciò che si ha nel così detto «torace da calzolaio»

nell'uomo. A livello della unione condrocostale, la costola cambia bruscamente la sua direzione piegandosi ad angolo acuto con seno rivolto all'indietro, di maniera che tutto il piastrone condrosternale si presenta infossato nel torace a guisa di imbuto. Il punto di unione fra cartilagine e costola si presenta molto irregolare per sporgenze e depressioni e forma il vertice acuto dell'angolo condrocostale sopra descritto. A livello della 7-8-9 costola, lungo la faccia esterna di queste, si notano infrazioni, guarite con callo lievemente esuberante, sicchè le costole suddette, appaiono in questi punti piegate ad angolo, e un po' ingrossate da una lieve nodosità.

La colonna vertebrale toracica si presenta scoliotica verso sinistra e lordotica.

Le cartilagini costali delle costole libere, presentano un andamento a zig-zag che dà loro un aspetto serpentino.

Per ciò che riguarda l'esame microscopico delle ossa rimandiamo a ciò che si è detto nella esperienza precedente.

Estratta l'ipofisi, viene fissata in Zencker e inclusa in paraffina.

L'esame istologico mostra:

La scomparsa quasi completa del lobo anteriore di cui rimangono minime tracce (v. fig. 15 e fig. 16, tav. III). Il lobo posteriore appare aumentato di volume. Osservando a forte ingrandimento si vede che il residuo del lobo anteriore, costituito da una sottile lingua, è formato da una massa di detrito invaso da fibrille provenienti dal lobo posteriore. In mezzo al detrito e fra le fibrille si riscontrano cellule alterate e in via di degenerazione, intorno al nucleo delle quali si osservano residui protoplasmatici colorati dall'eosina.

In questa zona inoltre si riscontrano vasi sanguigni, la maggior parte dei quali formati da una semplice parete endoteliale, fortemente ripieni di sangue.

Anche la struttura del lobo posteriore ingrossato appare differente dal normale. Esso è formato da una intrigatissima rete di fibrille più o meno sottili, alcune sottilissime, fra le maglie della quale si vedono degli elementi cellulari a nucleo globoso vescicolare con zolle di cromatina, il cui protoplasma è rimasto completamente incoloro, sicchè il nucleo appare come isolato in uno spazio chiaro, limitato tutto intorno dalla rete fibrillare.

A volte intorno a questi nuclei si scorge, esaminando con attenzione, un sottilissimo strato protoplasmatico colorato lievemente in azzurro dall'ematossilina. Osservando questi elementi si ha l'impressione che il rimanente del protoplasma sia stato sostituito da qualche cosa che si è disciolto od è andato perduto nelle manipolazioni di fissazione e colorazione.

Coniglio n. 2. — Entra in esperienza il giorno 7 dicembre 1921. Peso gr. 410. Viene irradiato all'ipofisi per 10 minuti.

Il giorno 14 dicembre 1921 (7 giorni dopo) comincia a presentare alterazioni degli arti apprezzabili alla palpazione come ingrossamenti della epifisi distale del radio, dell'ulna e della tibia. L'andatura comincia a farsi dolorosa. In questo giorno subisce una nuova irradiazione di 10 minuti dopo di che si ha nei giorni successivi un arresto di sviluppo con diminuzione di peso; tale stato è però transitorio poichè in seguito il peso torna a salire regolarmente. Le alterazioni scheletriche vanno sempre aumentando; palpando il torace si notano degli ingrossamenti nodulari in corrispondenza delle unioni condrocostali, a cui nei giorni successivi seguono gravi deformazioni della gabbia toracica.

Muore il 21 gennaio 1922 (54 giorni dall'inizio della esperienza) dopo aver presentato per circa due ore contratture tetaniche accessionali degli arti.

L'animale, durante tutta la vita non ha mai presentato turbe a carico del sistema nervoso (non paralisi, non paresi, forza muscolare conservata). Le urine si sono mantenute sempre normali e mai hanno presentato presenza di zucchero.

Necroscopia: Stato generale discreto, grasso scarso, apparato muscolare ben conservato. Organi toracici e addominali normali. Sistema nervoso centrale normale; apparato scheletrico: A carico degli arti si riscontrano alterazioni simili a quelle descritte a proposito delle precedenti esperienze (vedi

fig. 5-6-7, tav. I). Esse però sono di grado un po' meno elevato di quelle riscontrate nel 1° coniglio di questa seconda serie.

Notevoli alterazioni si trovano nella gabbia toracica (v. fig. 3, tav. I). Qui la metà destra è più deforme della sinistra. Le costole, al punto di unione con la cartilagine, si piegano bruscamente ad angolo con seno rivolto posteriormente. Tale angolo è più acuto a destra che a sinistra di modo che, da questa parte il torace si presenta maggiormente infossato. Il segmento inferiore dello sterno è deviato verso destra. Le costole 4ª, 5ª, 6ª, 7ª di destra, presentano sulla loro faccia esterna, alcune infrazioni guarite con callo lievemente esuberante, sicchè in questo punto le suddette costole presentano una deviazione angolare e un ingrossamento nodulare. La colonna vertebrale è normale.

Le cartilagini costali libere presentano un andamento a zig-zag che dà loro aspetto serpentino.

L'esame istologico delle ossa presenta le alterazioni già descritte nella prima esperienza (v. fig. 8-9-12-13, tav. II). Estratta l'ipofisi e fissata in Zencker viene inclusa in paraffina.

L'esame istologico rivela una intensa iperemia del lobo anteriore, una diminuzione di numero delle cellule acidofile, una intensa vacuolizzazione del protoplasma delle cellule fondamentali con una perdita dei limiti cellulari delle cellule stesse: focolai di necrosi, in cui i singoli elementi sono fusi in un detrito amorfo (v. fig. 14, fig. 17, tav. III).

Coniglio n. 3. — Entra in esperimento il giorno 7 dicembre 1921. Peso grammi 355.

È irradiato all'ipofisi per 7 minuti in una sola seduta. Il giorno 14 dicembre 1921 (7 giorni dopo) si cominciano ad apprezzare alla palpazione i primi segni lievissimi di ingrossamento epifisario a carico dell'ulna, del radio e della tibia. Nei giorni seguenti tale ingrossamento delle epifisi va aumentando e la deambulazione prima lievemente dolorosa, lo diviene poi evidentemente.

L'animale muore di broncopolmonite il giorno 7 gennaio 1922 (un mese dopo l'inizio dell'esperimento).

Durante tutta la vita, ad eccezione delle lesioni ossee, non ha presentato altre irregolarità dello accrescimento generale, nè turbe del sistema nervoso centrale; nessuna alterazione delle urine.

Necroscopia: stato generale buono, grasso ed apparato muscolare ben conservati; focolai bilaterali di broncopolmonite, organi addominali normali. Sistema nervoso centrale normale.

Apparato scheletrico: Alterazioni localizzate agli arti ant. e post. in tutto simili a quelle già descritte, ma un po' meno accentuate. Il torace e la colonna vertebrale sono perfettamente normali.

L'esame istologico delle ossa rivela le alterazioni già descritte.

Estratta l'ipofisi è fissata in Zencker e inclusa in paraffina. L'esame istologico mostra: Intensa iperemia del lobo anteriore, vacuolizzazione del protoplasma, perdita dei limiti cellulari. Tutto però in grado minore che nelle esperienze precedenti. Anche le cellule acidofile sono lievemente diminuite (vedi fig. 14-19, tav. III).

Coniglio n. 4. — Entra in esperienza il giorno 7 dicembre 1921. Peso gr. 400; viene irradiato all'ipofisi per 7 minuti con tecnica c. s.

Il giorno 14 comincia a presentare lieve ingrossamento delle epifisi distali del radio, dell'ulna e della tibia, con andatura lievemente dolorosa; tali alterazioni vanno aumentando di intensità nei giorni seguenti.

Il giorno 11 gennaio 1922 muore di broncopolmonite (un mese e cinque giorni dallo inizio della esperienza).

Necroscopia. — Stato generale buono; grasso ed apparato muscolare ben conservati; focolai bilaterali di broncopolmonite, organi addominali normali.

Apparato scheletrico: Alterazioni identiche a quelle osservate nelle esperienze precedenti, più marcato però l'ingrossamento della testa dei metacarpi e metatarsi.

Estratta l'ipofisi è fissata in Zencker e inclusa in paraffina.

L'esame istologico dà gli stessi reperti precedentemente descritti (v. fig. 19, tav. III).

Le esperienze si ripetono con una terza e una quarta serie di conigli, con la irradiazione di 10 minuti, per controllare quanto si era avuto nelle prime esperienze, se l'azione fosse sempre costante, e se per una stessa irradiazione si avessero sempre gli stessi risultati.

Tabella sinottica dei pesi della 2ª serie di conigli

	Coniglio N. 1 irradiato 40'	Coniglio N. 2 irradiato 20'	Coniglio N. 3 irradiato 7'	Coniglio N. 4 irradiato 7'	Controllo I	Controllo II
7 dicem. 921	Peso gr. 420 I irradiazione di 10'	Peso gr. 410 I irradiazione di 10'	Peso gr. 355 irradiato	Peso gr. 400 irradiato	Peso gr. 385	Peso gr. 310
14 » » .	Peso gr. 500 II irradiaz. di 10'	Peso gr. 490 II irradiaz. di 10'	Peso gr. 420	Peso gr. 530	» 520	» 390
23 » » .	Peso gr. 510	Peso gr. 480	» 500	» 565	» 580	» 430
28 » » .	» 590	» 490	» 575	» 680	» 625	» 410
3 genn. 922 .	» 600 III irradiaz. di 20'	» 495	» 590	» 730	» 730	» —
7 » » .	» —	» —	» 580	» —	» —	» —
12 » » .	Peso gr. 500	» 490	» —	» 690	» 770	» —
19 » » .	» 450	» —	» —	» —	» 800	» —
21 » » .	» —	» 480	» —	» —	» —	» —
23 » » .	» 390	» —	» —	» —	» —	» —

III serie: tre conigli giovani, di cui uno viene lasciato per controllo.

Coniglio n. 1. — Entra in esperienza il giorno 13 gennaio 1922. Peso grammi 670; viene irradiato all'ipofisi per 10 minuti. Il giorno 26 gennaio 1922 (dopo 13 giorni) comincia a presentare le prime alterazioni ossee constatabili alla palpazione come ingrossamenti della epifisi distale del radio dell'ulna e della tibia. La deambulazione è dolorosa. Il giorno 3 febbraio 1922 (dopo 21 giorni dall'inizio dell'esperienza) alla palpazione del torace si notano degli ingrossamenti nodulari in corrispondenza dell'unione condrocostale, in tutto simili al rosario rachitico umano. Il giorno 14 febbraio 1922 muore per enterite (dopo un mese e un giorno dall'inizio dell'esperienza). L'animale non ha mai presentato turbe a carico del sistema nervoso centrale. Le urine sono state sempre normali.

Necroscopia. — Stato generale buono; grasso ed apparato muscolare ben conservati.

Organi toracici normali.

Organi addominali: qualche nodulo di coccidiosi nel fegato, intestino congesto; milza lievemente ingrandita. Non liquido libero nello addome.

Apparato scheletrico. — A carico degli arti si riscontrano le alterazioni già descritte (v. fig. 7, tav. I). Nel torace, si notano ingrossamenti nodulari a carico della unione condrocostale (v. fig. 4, tav. I); a carico della 7ª-8ª-9ª costola si notano infrazioni sulla loro faccia esterna guarite con callo esuberante.

La direzione della costola non è stata modificata da esse. Per ciò che riguarda l'esame microscopico delle ossa (v. fig. 10-11, tav. II) e dell'ipofisi (vedi fig. 14, fig. 18, tav. III) le alterazioni sono identiche a quelle precedentemente descritte.

Coniglio n. 2. — Entra in esperimento il giorno 13 gennaio 1922. Peso gr. 730. Viene irradiato all'ipofisi per 10 minuti.

Il 29 gennaio 1922 (16 giorni dopo) comincia a presentare le prime alterazioni degli arti, apprezzabili alla palpazione come ingrossamenti dell'epifisi distale del radio dell'ulna e della tibia. L'andatura si fa dolorosa.

Il giorno 3 febbraio 1922 (dopo 21 giorni dallo inizio dell'esperienza) palpando il torace si notano degli ingrossamenti nodulari a carico della unione condrocostale.

Il giorno 23 febbraio 1922 (dopo 41 giorni dall'inizio dell'esp.) alla palpazione del torace si notano deformazioni non molto gravi localizzate a sinistra.

Il giorno 30 febbraio 1922, dopo 48 giorni dall'inizio, muore di broncopulmonite.

Mai, in vita, turbe a carico del sistema nervoso centrale; urine normali.

Necroscopia. — Stato generale buono, grasso conservato, focolai bilaterali di broncopulmonite prevalenti a destra; rari noduli di coccidiosi del fegato.

Apparato scheletrico. — Gli arti presentano le identiche alterazioni descritte nelle esperienze precedenti. Il torace presenta ingrossamenti nodulari a carico della unione condrocostale tanto a destra che a sinistra; a sinistra però tali ingrossamenti si presentano di aspetto irregolare e bernoccoluto.

Inoltre la metà sinistra del torace presenta un infossamento dovuto al fatto che le costole 3ª-4ª-5ª-6ª-7ª-8ª-9ª presentano infrazioni della loro faccia esterna e in questi punti si piegano ad angolo con seno rivolto medialmente e posteriormente.

Tali infrazioni si notano anche sulla faccia esterna della 5ª-6ª-7ª-8ª costa di destra. Qui però esse sono guarite con callo lievemente esuberante senza modificare la direzione normale della costola.

L'esame istologico delle ossa e dell'ipofisi mostra le solite alterazioni già descritte.

I preparati microscopici degli ingrossamenti nodulari hanno mostrato una irregolare disposizione delle cellule cartilaginee la cui capsula si presenta fortemente dilatata.

Anche la linea di ossificazione si presenta irregolarissima.

Il controllo della III serie cresce regolarmente e muore di broncopolmonite qualche tempo prima dei conigli in esperimento.

IV serie di tre conigli di cui uno viene lasciato per controllo.

Tabella sinottica dei pesi della 3ª serie di conigli

	Coniglio N. 1 irradiato 10'	Coniglio N. 2 irradiato 10'	Controllo
13 gennaio 1922	Peso gr. 670	Peso gr. 730	Peso gr. 700
19 » »	» 720	» 790	» 780
26 » »	» 740	» 800	» 810
3 febbraio 1922	» 760	» 760	» 830
6 » »	» —	» —	» 820
10 » »	» 780	» 770	
14 » »	» 785	» —	
17 » »	» —	» 800	
23 » »	» —	» 850	
28 » »	» —	» 860	

Coniglio n. 1. — Entra in esperimento il giorno 7 febbraio 1922. Peso gr. 360, sesso maschile. Viene irradiato all'ipofisi per 10 minuti.

Il giorno 14 febbraio 1922 (dopo 16 giorni dall'inizio dell'esp.) comincia a presentare le prime alterazioni ossee consistenti in ingrossamenti delle epifisi distali del radio, dell'ulna e della tibia, apprezzabili alla palpazione. La deambulazione si fa dolorosa.

Il giorno 1 marzo 1922 (dopo 23 giorni dallo inizio) alla palpazione del torace si apprezzano ingrossamenti nodulari a livello dell'angolo condrocostale.

Nei giorni seguenti alla palpazione si apprezzano lievi deformazioni toraciche consistenti in avvallamenti della parete. I piedi ant. si deviano verso l'esterno. Tale stato rimane lungamente stazionario fino a che verso la fine del mese d'aprile (circa due mesi e mezzo dopo l'inizio dell'esp.) l'animale comincia a presentare un evidente miglioramento della deambulazione; contemporaneamente gli ingrossamenti epifisari notati cominciano a regredire, così pure gli ingrossamenti nodulari a livello dell'angolo condrocostale. Le ossa si solidificano, rimanendo però stabili le deviazioni stabilitesi in precedenza. I piedi anteriori appaiono così fortemente deviati verso l'esterno, e il torace, per quanto più solido, presenta sempre gli infossamenti della parete già notati. Il coniglio non ha presentato nessun disturbo dell'accrescimento generale; è progressivamente e regolarmente aumentato di peso fino ad un massimo di circa 1300 gr.

In esso quindi si è arrestato l'accrescimento generale ad un punto inferiore alla norma, poichè un coniglio adulto giunge normalmente ad un peso di circa 2500.

L'animale non ha mai presentato alcun disturbo a carico del sistema nervoso centrale. Urine sempre normali.

Coniglio n. 2. — Entra in esperimento il giorno 7 febbraio 1922. Peso gr. 350. Viene irradiato all'ipofisi per 10 minuti. Anche qui dopo 16 giorni dall'inizio dell'esper. si cominciano ad apprezzare le prime alterazioni ossee agli arti, cui seguono quelle del torace. Tali alterazioni sono in tutto simili alle precedenti, ma di grado più lieve. La deambulazione è dolorosa. Tale stato rimane anche qui stazionario per lungo tempo; poi gli ingrossamenti epifisari e il rosario rachitico cominciano a regredire e siccome qui non si erano avute deviazioni degli arti e gravi deformazioni toraciche l'animale riprende un aspetto quasi normale. Anche questo però giunto ad un peso di circa 1200 gr. arresta il suo sviluppo. Non si sono mai notate turbe a carico del sistema nervoso centrale e delle urine.

Il controllo della IV serie cresce normalmente fino a che il giorno 23 marzo 1922 muore per diarrea.

Tabella sinottica dei pesi della 4ª serie di conigli

	Coniglio N. 1 irradiato 10'	Coniglio N. 2 irradiato 10'	Controllo
7 febbraio 1922	Peso gr. 360	Peso gr. 350	Peso gr. 320
14 » »	» 425	» 400	» 400
23 » »	» 540	» 560	» 490
1 marzo 1922	» 550	» 640	» 520 diarrea
7 » »	» 650	» 630 diarrea	» 520
15 » »	» 850 diarrea, abbattimento	» 560	» 480
21 » »	Peso gr. 850	» 560	» 450
23 » »	» —	» —	
27 » »	» 1000	» 670	
7 aprile 1922	» 1030	» 680	
14 » »	» 1050	» 700	
21 » »	» 1200	» 800	
28 » »	» 1250	» 950	
30 » »	» 1250	» 980	
15 maggio 1922	» 1000	» 1100	
30 » »	» 1320	» 1225	
15 giugno 1922	» 1315	» 1195	

Questi due animali si sono in seguito accoppiati. La femmina è rimasta fecondata ed ha dato alla luce sei coniglietti perfettamente sani.

Questa IV serie di esperienze mostra come le lesioni prodotte dalla irradiazione di 10 minuti con la tecnica esposta, possano guarire ed essere riparate per ciò che riguarda la distrofia ossea, ma che gli animali risentono sempre dell'influenza dannosa di tale irradiazione manifestata dal loro arresto di sviluppo ad un peso assai inferiore alla norma, dato che in cinque mesi un coniglio può giungere allo stato adulto e quindi ad un peso di almeno 2000 gr.

Altre esperienze con irradiazioni di 5 minuti eseguite come dosi stimolanti non hanno portato ad alcun risultato.

Metodi sperimentali per l'indagine della funzione ipofisaria e irradiazione sperimentale dell'ipofisi.

I mezzi fino ad ora adoperati per studiare la funzione dell'ipôfisi sono in prevalenza chirurgici. La ghiandola viene aggredita o dalla via transtemporale, asportando il ponte zigomatico e la squama del temporale e sollevando la base del cervello, ovvero dalla via boccale, attraverso la cupola del faringe e l'etmoide. Lo Monaco esegue un'operazione anche più imponente; asporta gran parte della volta cranica, allontana fra loro gli emisferi cerebrali e quindi, attraverso il corpo calloso e il 3° ventricolo, distrugge con un cucchiaio tagliente l'ipofisi. Con tali metodi è pressochè impossibile distinguere, nella sintomatologia postoperatoria, ciò che è dovuto alla lesione della ghiandola, da ciò che è dovuto alla lesione inevitabile di parti importantissime del cervello, alla perdita del sangue, allo shock operatorio e alla flogosi consecutiva. È molto discutibile se con tali operazioni, che oltre ad essere gravi per sè stesse, offrono anche grandissime difficoltà tecniche, sia possibile stabilire in quale parte della glandola si sia operata la lesione, dato anche che la ghiandola stessa, le cui dimensioni variano da un seme di canapa nei conigli ad un piccolo pisello negli animali di taglia maggiore, è profondamente nascosta in un robusto guscio osseo situato nella base del cranio, al quale si può giungere con scalpelli e con cucchiai, solo attraverso angustissimi spazi. Tali operazioni, per quanto condotte con abilità grandissima, hanno poco o punto valore come esperimenti di fisiologia, per i quali la lesione deve essere strettamente limitata all'organo che si vuole studiare.

Anche minor valore hanno le esperienze eseguite con sieri citolitici dell'ipofisi, in quanto che essi anzichè avere un'azione rigorosamente specifica per un solo tessuto della specie animale scelta per esperienza, hanno sempre una azione più o meno intensa su molti altri tessuti di essa.

Anche i resultati ottenuti con le iniezioni dei succhi e degli estratti ipofisari hanno un valore dubbio e scarsissimo, poichè noi non sappiamo quali profonde modificazioni possano aversi nelle manipolazioni eseguite per la loro fabbricazione (essicamenti, aggiunte di sostanze chimiche, schiacciamenti, filtrazioni, esposizioni a varie temperature, ecc.).

Tali obbiezioni del resto sono state fatte da tutti coloro che hanno preso in considerazione esperimenti di siffatto genere.

Essendo assoluta necessità di ogni esperienza di fisiologia che l'azione sperimentale sia limitata per quanto è possibile all'organo oggetto di studio, eliminando tutte le altre azioni perturbatrici, possiamo dire che gli esperimenti consigliati dal prof. Ghilarducci e da me eseguiti nel suo Istituto e sotto il suo controllo siano più degli altri adattati allo scopo. Essi escludono ogni lesione chirurgica, ed anche i dubbi e le incertezze inerenti alle iniezioni dei sieri e dei succhi ipofisari, e localizzano l'azione esclusivamente sulla glandola. Non hanno la pretesa di localizzare l'azione al lobo ant. o al lobo post., pretesa del resto che seriamente non possono avere nemmeno le operazioni chirurgiche. Ma se si pensa che il lobo anteriore è glandolare, e quindi sensibilissimo ai raggi X, e quello post. è nervoso, e quindi quasi refrattario ai raggi stessi, si può ragionevolmente ammettere che le nostre esperienze abbiano agito, se non esclusivamente, almeno con grande prevalenza sul lobo anteriore, dove infatti si sono riscontrate costantemente le maggiori e più evidenti lesioni.

Si potrebbe obbiettare alle mie esperienze che dovendo i raggi attraversare parte del cervello per giungere all'ipofisi, gli effetti dell'esperienza fossero dovuti anche all'irradiazione del cervello stesso; però ormai è fuori questione che il sistema nervoso centrale è refrattario all'azione dei raggi X, il che è stato verificato da tutti i radiologi, per dati sperimentali, e più specialmente per esperienza clinica. Infatti molti tumori endocranici si sono curati con l'irradiazione senza che si verificasse alcun turbamento nelle funzioni nervose, quantunque le dosi adoperate per la cura di questi tumori sieno state infinitamente superiori a quelle delle nostre esperienze, nelle quali invero non si sono mai avuti sintomi di lesioni nervose.

È noto che nei conigli giovani, come in molti altri animali domestici, si verifichino spesso delle epidemie di rachitide, le cui alterazioni ossee sono in tutto simili a quelle ottenute nelle nostre esperienze; si potrebbe perciò pensare che ci fossimo imbattuti in una epidemia di tal natura che avesse colpito i nostri conigli.

Evidentemente tale obbiezione è fuori di luogo, perchè nessuno dei nostri controlli ha presentato alterazioni rachitiche. Inoltre facciamo notare che queste esperienze erano condotte parallelamente ad altre delle quali non facciamo qui cenno, nelle quali si irradiavano direttamente le ossa in conigli giovanissimi e coetanei. Anche questi non presentarono alterazioni scheletriche di sorta.

Avendo noi dunque adoperato nelle varie esperienze e nello stesso tempo 24 conigli giovani e coetanei, solamente quelli che subirono l'irradiazione ipofisaria non inferiore ai 7 minuti presentarono le alterazioni scheletriche descritte.

Quindi l'ipotesi di una epidemia di rachitide cade completamente.

Il fatto poi che quanto maggiori sono state le alterazioni organiche dell'ipofisi prodotte dalla irradiazione, tanto maggiori sono state quelle dello scheletro, dimostra evidentemente un rapporto causale fra le prime e le seconde.

È noto anche che una cachessia qualsiasi in individui giovani, può produrre alterazioni ossee estese; e siccome le lesioni ipofisarie possono produrre

e produssero nei nostri esperimenti anche la cachessia, si potrebbe obbiettare che le alterazioni scheletriche da noi ritrovate siano ad essa secondarie, piuttosto che direttamente in rapporto con la funzione ipofisaria.

Anche questa obiezione non è attendibile, perchè una vera cachessia si ebbe nel solo coniglio irradiato per 40 minuti, in cui la distruzione del lobo ant. fu completa. Anche in questo caso però le alterazioni ossee si verificarono molto tempo prima dello stato cachettico, e cioè dopo 7 giorni dall'irradiazione, mentre la sua morte avvenne in 47ª giornata.

Il fatto poi che nei primi giorni questo coniglio come tutti gli altri aumentò di peso, esclude la cachessia come causa diretta delle alterazioni ossee.

Del resto i due conigli, che si mantennero sempre in istato soddisfacente e sopravvissero lungamente e si accoppiarono e fecero regolare nidiata e nei quali non mai si ebbe accenno di stato cachettico, manifestarono anche essi, come tutti gli altri irradiati, le specifiche lesioni scheletriche.

Confrontando ora i miei con gli altrui esperimenti, dico subito esistere tra gli uni e gli altri notevoli sconcordanze.

Intanto mai furono da me riscontrati tutti quei complessi fenomeni postoperatori incostanti e contradittori, a volte transitori, riscontrati dalla maggior parte di coloro che eseguirono atti operativi sulla ipofisi, quali la glicosuria, la poliuria e l'oliguria, i fenomeni irritativi e paralitici dei muscoli, l'abbattimento psichico, l'abbassamento termico, la sonnolenza, la paralisi del treno posteriore, ecc., la cui causa deve certamente ricercarsi nel trauma operatorio della regione cerebrale circostante, mancando il quale nelle mie esperienze, doveva mancare anche la detta fenomenologia varia e discorde. Ciò premesso, tanto le mie, quanto le altrui esperienze possono dividersi in due categorie:

I Categoria: *a*) Il lobo ant. è stato distrutto completamente mediante operazione chirurgica; *b*) Il lobo ant. è stato completamente distrutto o estesamente necrosato mediante i raggi X. Confrontiamo i resultati.

Mediante l'estirpazione chirurgica completa si è ottenuta la morte per cachessia in un mese circa, facendo astrazione da tutta la complessa fenomenologia dovuta certamente, come già si disse, all'atto operativo.

Mediante la distruzione completa o la estesa necrotizzazione del lobo ant. con i raggi X, io ho ottenuto:

Morte per cachessia in un mese circa: assenza di qualsiasi fenomeno irritativo in rapporto al mancato traumatismo operatorio, e gravissime alterazioni ossee a tipo rachitico.

Sono appunto queste alterazioni ossee che costituiscono la differenza fra i resultati ottenuti coi due diversi metodi sperimentali. Tale differenza deve attribuirsi al fatto che mentre con uno dei due metodi si abolisce bruscamente e d'un tratto mediante un atto chirurgico la funzione ipofisaria, con l'altro questa viene abolita in un lungo lasso di tempo, e facendo precedere un lento e graduale processo di necrobiosi cellulare, pel quale si ha un'alterazione notevole nella qualità oltrechè nella quantità del secreto.

È appunto a tale alterazione qualitativa del secreto che dobbiamo attribuire la distrofia ossea.

II CATEGORIA: *a*) Distruzione incompleta del lobo ant. mediante atti chirurgici; *b*) Lesioni del lobo ant. senza giungere alla necrosi di esso, mediante i raggi X.

Confrontiamo anche qui i resultati dei diversi procedimenti.

Mediante la distruzione chirurgica incompleta del lobo ant. si è ottenuto:

Arresto di sviluppo con persistenza oltre la norma delle cartilagini epifisarie (che apparivano però del tutto normali), presenza di qualche osteofito lungo le diafisi; sindrome adiposo genitale.

Mediante lesione del lobo ant. senza giungere alla necrosi di esso, prodotta coi raggi X, io ho ottenuto:

Alterazioni scheletriche a tipo rachitico (meno gravi di quelle avute con la distruzione totale del lobo ant.), accrescimento generale regolare in primo periodo; in un secondo periodo arresto di sviluppo, rimanendo gli animali di un peso inferiore ad un coniglio adulto normale; mai sindrome adiposo genitale.

Anche in queste due ultime categorie le differenze fra gli altrui resultati e i miei consistono, nella presenza, in questi ultimi, della distrofia ossea a tipo rachitico, e nella assenza della sindrome adiposo-genitale, differenze pur sempre dovute al diverso metodo di esperimento; ed infatti estirpando una parte dell'ipofisi viene a crearsi una semplice ipofunzione glandolare, in quanto che la parte lasciata in sito fornisce un secreto del tutto normale e soltanto di quantità minore; mediante i raggi X invece si producono alterazioni funzionali e morfologiche cellulari, per le quali viene fornito un secreto non solo quantitativamente, ma anche qualitativamente anormale; e siccome la causa perturbatrice del normale funzionamento glandolare fu la stessa che nelle mie esperienze della prima categoria e solamente di intensità minore, così è che tanto l'anormalità del secreto che i suoi effetti dannosi dovevano essere dello stesso genere che nella prima categoria, soltanto di grado minore e precisamente si ebbe perciò una distrofia ossea più limitata.

Quanto poi all'assenza nei miei risultati, della sindrome adiposo-genitale, oltre a valere quanto sopra si è detto sull'anormalità del secreto epifisario, bisogna tener conto che io ho adoperato sempre conigli appena slattati, mentre che gli altri hanno dovuto adoperare conigli adulti e completamente sviluppati affinchè potessero sopportare il grave atto operativo. In tali conigli non è improbabile che il trauma e la distruzione più o meno completa della glandola ipofisaria abbia avuto un'influenza deleteria anche sulla secrezione testicolare in pieno vigore, la quale a sua volta ha un'azione importante su tutto l'organismo e specialmente sulla regolazione del tessuto grassoso. Nei conigli appena slattati l'influenza della lesione ipofisaria sulla funzione testicolare non è verificabile perchè in detta età il testicolo trovasi ancora in uno stato embrionale e non ha ancora la sua funzione specifica.

L'aver io potuto adoperare conigli giovanissimi, nei quali lo scheletro è tutto in via di formazione, deve aver avuto una grande importanza sulla produzione della distrofia ossea rachitica da me ottenuta costantemente. Di tale favorevole circostanza non hanno potuto usufruire gli altri sperimentatori, i quali data l'aggressività e la cruentezza del loro processo sperimentale, hanno dovuto adoperare animali adulti nei quali lo scheletro è già completamente

ossificato. Ora noi sappiamo che il rachitismo (salvo i rari casi di rachitide tardiva) è una malattia propria dei primi mesi di vita e del periodo osteogenetico più attivo, segno questo evidente che solo in questo periodo l'osso può essere sensibile alla causa morbigena del rachitismo, mentre in tempi successivi esso diviene sempre più refrattario all'azione di essa.

Un'altra eventualità che va anche attentamente considerata in rapporto ai resultati da me ottenuti, è quella che riguarda le funzioni vicarianti che possono essersi stabilite, durante il corso degli esperimenti, da parte delle altre ghiandole a secrezione interna. Data la lenta e graduale distruzione ipòfisaria, e il persistente suo perturbamento funzionale da me prodotto, tali funzioni vicarianti non sono probabilmente mancate, poichè è buona regola di patologia che quando lentamente e gradualmente si abolisca o si turbi la funzione di un organo, questa venga sostituita o riparata, in tutto o in parte, da quella di altri organi a funzione analoga. Se si pensa che i miei esperimenti sono stati condotti su animali giovanissimi in via di accrescimento, si comprende che adattamenti funzionali possano essersi prodotti molto più rapidamente e facilmente che in altre condizioni.

Nelle mie esperienze però, oltre l'abolita funzione ipofisaria, si è creata, per quanto sopra è stato detto, anche una disfunzione della glandola stessa. L'abnorme secrezione di questa deve perciò avere anche portato un'anormale stimolazione sulle altre ghiandole sanguigne (tanto intimamente unite nelle loro funzioni) le quali a loro volta devono aver risposto a questo stimolo anormale, in una maniera anormale; con ogni probabilità si deve essere perciò prodotta, nei miei esperimenti, un'alterazione funzionale pluriglandolare, della cui esistenza e portata, solo in seguito, mediante ulteriori ricerche potremo forse renderci esatto conto.

Concludendo: possiamo dire che le differenze esistenti fra i miei e gli altrui resultati, sono dovute alle differenze dei metodi e delle condizioni di esperimento (fra cui, importantissima, l'età diversa dei soggetti). Possiamo anche dire che nei miei reperti, va data una grande importanza alla disfunzione della ipofisi, caratterizzata dall'abnorme qualità di secreto da essa fornito, in seguito all'azione deleteria o perturbatrice portata dai raggi X sul suo lobo glandolare. In ultimo va anche considerata l'influenza che tale abnorme secreto può avere avuto sulle altre ghiandole sanguigne perturbandone la funzione e quindi l'influenza sull'intero organismo.

Natura della distrofia ossea.

Possiamo ora domandarci di che natura sono le alterazioni ossee distrofiche da noi trovate.

L'impressione che si riceve esaminando i pezzi anatomici è che si tratti di una vera rachitide sperimentale prodotta dalla irradiazione ipofisaria.

Infatti si riscontra decalcificazione delle ossa che divengono molto fragili, deformazione toracica e ingrossamenti epifisari che alla palpazione appaiono di consistenza fibrosa invece che ossea. A un attento esame tali in-

grossamenti sembrano dovuti in parte allo ispessimento della cartilagine epifisaria, la quale deborda ai lati della epifisi stessa e in parte a sovrabbondanza di tessuto osteoide. Le deformazioni toraciche, come nel rachitismo umano, sono sempre precedute da formazioni nodulari a livello della unione condrocostale, in tutto simili al rosario rachitico. Sulla faccia esterna delle costole sono frequenti le infrazioni guarite con callo esuberante. Le deformazioni sono dovute in gran parte alla decalcificazione costale che sotto l'influenza del peso del corpo provoca l'infossamento del piastrone sternale. Tanto i piedi anteriori che i posteriori presentano ingrossamenti articolari dei metatarsi, dei metacarpi e delle falangi, le quali si presentano anche allungate. Essi ricordano in tutto la mano e il piede rachidico umano. Il periostio è notevolmente ispessito.

Microscopicamente si ha intensa iperemia dell'osso, ispessimento della cartilagine epifisaria, dove le cellule presentano un'intensa proliferazione. Esse si dispongono in lunghe serie, le loro capsule sono fortemente dilatate tanto che la sostanza intercellulare è ridotta ad un fine reticolo. Verso la linea di ossificazione le serie si rompono e la disposizione delle cellule diviene disordinata. La linea di ossificazione è molto irregolare, tanto che in piena sostanza ossea si vedono zone cartilaginee, mentre lingue di sostanza ossea neoformata si inoltrano in piena cartilagine. Le trabecole neoformate sono irregolari per volume e disposizione. Si colorano intensamente col carminio e presentano tutti i caratteri del tessuto osteoide. Anche radiologicamente si ha un reperto del tutto simile al rachitismo. La porzione distale della diafisi si slarga a fungo e si atteggia a coppa per ricevere nella sua concavità la cartilagine epifisaria ispessita (v. tav. II, fig. 12 e fig. 13). La calotta cranica non ha mostrato mai gravi alterazioni; essa si è presentata però più facilmente tagliabile e tenera che nei controlli. Alterazioni molto gravi a carico del cranio non potevano qui certamente aversi, perchè questo era già completamente ossificato al momento dell'esperienza. Se a ciò che abbiamo detto aggiungiamo che le ossa erano sede di dolori, che la deambulazione per ciò era quasi impossibile, e che in un caso si sono avuti fatti muscolari di tetania e disturbi gastrointestinali la sindrome rachitica può dirsi completa. Anche cronologicamente le nostre lesioni sperimentali si sono succedute come nel rachitismo umano. Infatti prima ad alterarsi è stata sempre l'articolazione radiocarpica, a cui è seguita la tibiotarsica, si sono poi alterati i piedi anteriori e posteriori, poi il torace, poi la colonna vertebrale.

Ipofisi e patogenesi della rachitide.

La maggior parte dei ricercatori che si sono occupati della patogenesi del rachitismo, hanno sentito il bisogno di ammettere una lesione endocrinica, essendo naufragate tutte le lunghissime esperienze che tentavano di stabilire come causa della malattia disturbi dell'alimentazione e del ricambio dei sali di calcio.

Si disse infatti che la distrofia ossea rachitica proveniva da un insufficiente contenuto di calce nel latte e negli alimenti. Bunge, Soxelet e Marfan hanno dimostrato con dati di fatto che ciò è privo di qualsiasi fondamento.

Sorse allora l'ipotesi che tutto fosse dovuto ad un alterato ricambio dei sali di calcio per cui questi sarebbero stati eliminati in troppa quantità. Rey vide però che nelle urine dei rachitici il calcio era eliminato nella stessa quantità che nelle urine dei non rachitici, ed in diretto rapporto con la quantità di sali di calcio ingeriti. Anche questa ipotesi venne perciò a cadere.

Leeman e Zanderer pensarono che il calcio non giungesse allo scheletro perchè fissato nel sangue da sostanze acide (acido lattico). L'esperienza ha dimostrato che ciò non risponde a realtà; infatti col nutrimento privo di calce, e col nutrimento privo di calce e ricco di sostanze acide, si ottennero delle lesioni ossee molto simili al rachitismo (Oran e Sebaner, Reimers e Boye); si obiettò però che l'intima natura di tali lesioni era totalmente diversa dal rachitismo; infatti le ossa degli animali sottoposti a tali esperienze, mostravano una disposizione grandissima ad assumere la calce e bastava semplicemente sospendere la dieta speciale, per vedere immediatamente regredire le alterazioni e le ossa assumere rapidissimamente la calce e guarire (Pfamdler). Nel rachitismo invece non solo è inutile il cambiamento di regime, ma anche le cure a base di calcio sono inattive. Le esperienze quindi venivano semplicemente a dire che una impedita fissazione dei sali di Ca nelle ossa portava alterazioni rachitiche. Questo era però un fatto noto di cui la conferma sperimentale aveva ben poco valore. Nulla però le esperienze potevano dirci sul meccanismo e sulle cause di tale impedita fissazione.

Si pensò che la causa di tale impedita fissazione risiedesse localmente nelle ossa. Così Vachmuth pensò potersi trattare di disturbi respiratori i quali portassero ad un'asfissia delle ossa, che ostacolasse la fissazione dei sali di Ca. Ma oltre che tale esuberante presenza di acido carbonico non è stata mai dimostrata nelle ossa rachitiche, nelle malattie cianotiche dei bambini (vizi di cuore e sindromi stridorose in genere) la rachitide non si verifica mai. Carriere, Variot, Escher, Neter, Kassowitz ammisero la natura infiammatoria delle lesioni rachitiche. Per fatti che qui sarebbe fuori luogo enumerare, tale natura infiammatoria non viene più ammessa da nessuno. A noi ci basta dire che in ogni processo infiammatorio delle ossa, sia esso di natura settica o asettica (fratture, osteiti sifilitiche, ecc.) la deposizione dei sali di Ca è sempre aumentata invece che diminuita.

Si pensò allora che la causa della distrofia rachitica dovesse riferirsi a qualche organo capace di regolare con la sua funzione l'osteogenesi e la di cui malattia potesse portare a disordini umorali tali da non permettere ai sali di Ca di fissarsi sul tessuto osteoide neoformato, che perciò rimarrebbe come tale e si accumulerebbe.

Il sistema nervoso fu per primo incolpato del rachitismo per un turbamento della sua funzione trofica. Tale ipotesi era avvalorata dal fatto che la tetania accompagna quasi sempre il rachitismo. Tale ipotesi non poteva però reggere alla critica, infatti mai nessuna malattia del sistema nervoso anche accompagnata da disturbi trofici gravi, ha prodotto alterazioni rachitiche. L'osteoporosi è l'unica alterazione trofica delle ossa che si sia prodotta per alterazioni nervose.

Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

Fig. 4

Fig. 5

Fig. 6

Fig. 7

Fig. 8

Fig. 9

Fig. 10

Fig. 11

Fig. 12

Fig. 13

Fig. 14

Fig. 15

Fig. 16

Fig. 17

Fig. 18

Fig. 19

La mente di tutti corse allora alle varie ghiandole a secrezione interna e si cercò di adattare la patologia di queste alla distrofia rachitica.

Senza alcuna seria base di fatto vennero così incriminate successivamente tutte le ghiandole sanguigne; così Hofmeister pensò che un disturbo tiroideo potesse portare al rachitismo. A lui si obbiettò che la patologia tiroidea, assai ben conosciuta, non ha mai dato ragione alla sua ipotesi. Mettenkeimer incolpò il timo, e a lui si ribattè che questa ghiandola la quale presto si atrofizza non può presiedere all'osteogenesi, perchè questa continua fino alla vecchiezza e daltraparte mai malattie del timo hanno portato ad alterazioni ossee. Stoeltzner pubblica un intero volume in cui per esclusione si giunge a concludere che l'unica causa della rachitide deve essere posta nelle surrenali dato che, secondo lui, nessuna altra lesione glandolare è in grado di provocare la rachitide.

La cosa quindi per questo autore sarebbe molto spiccia e semplice, dato anche che non dice neppure di che sorta di lesione si potrebbe trattare.

Anche l'ipofisi è entrata in campo nella patogenesi del rachitismo per opera di Klotz-Weiss e Maltzahn. Non mi è riuscito in alcuna maniera di procurarmi per ora le memorie originali di questi autori, ma da un cenno trovato sul manuale di pediatria del Cozzolino so che essi ammettono teoricamente un disturbo funzionale dell'ipofisi, ma che alla loro conclusione non sono certamente giunti per via sperimentale.

L'ipotesi di questi autori collima in parte con i resultati delle mie esperienze. Diciamo in parte perchè nel nostro caso non è una semplice alterazione funzionale ipofisaria che ha prodotto la distrofia ossea, ma una reale alterazione anatomica in diretto rapporto di gravità con le alterazioni scheletriche. Le mie esperienze dànno certamente credito e valore alla teoria ipofisaria del rachitismo a prescindere da qualsiasi campo di osservazione essa sia sorta. E se tali autori hanno semplicemente intuito una origine ipofisaria del rachitismo, solo le nostre esperienze dànno ad essa una buona base sperimentale. L'ipofisi è l'unica ghiandola a secrezione interna la cui patologia mostri una reale influenza sul sistema scheletrico. L'acromegalia infatti, da tutti oramai riconosciuta come sindrome di una anormale iperfunzione ipofisaria, ha per sua principale caratteristica un'iperplasia di tutto il sistema osseo. Ecco infatti la definizione che ne dà Falta che lungamente si è occupato di questioni endocrinologiche.

« L'acromegalia è una malattia caratterizzata da un ingrossamento delle parti prominenti (naso, labbra. lingua, mascella, mani e piedi) e da alterazioni iperplastiche di tutto lo scheletro, dovuta nella maggioranza dei casi ad un adenoma dell'ipofisi che ne esalta la funzione ».

Dunque se l'ipofisi è capace in determinate condizioni di eccitare ed esagerare l'osteogenesi in maniera morbosa, potrebbe benissimo, in circostanze opposte, provocare una diminuita attività osteogenetica e agire in modo da impedire una normale ossificazione, alterando sia l'osteogenesi encondrale che periostale ed impedendo la normale fissazione dei sali di Ca. Questo è quanto può dirsi a filo di logica e quanto le nostre esperienze confermerebbero. In questi ultimi tempi, si è fatta anche strada l'opinione che il rachitismo sia una malattia infettiva. Ciò sarebbe stato provato sperimentalmente da Mor-

purgo, mentre è stato provato clinicamente da Arcangeli e Fiocca i quali hanno isolato dalle ossa osteomalaciche uno speciale diplococco che hanno chiamato « diplococcus osteomalaciae », il quale secondo questi autori sarebbe lo stesso germe capace di produrre il rachitismo. Rachitismo ed osteomalacia sarebbero infatti lo stesso processo morboso il quale evolverebbe in due epoche diverse: l'uno durante il periodo di accrescimento dello scheletro, l'altro a scheletro completamente sviluppato. Questi autori hanno anche trovato un mezzo curativo di entrambi i processi morbosi consistente nella cloroformizzazione e nella autovaccinazione con i germi isolati da un frammento costale dell'ammalato. La cloroformizzazione agirebbe uccidendo direttamente i germi in circolo.

A favore della teoria infettiva stanno poi le epidemie a volte estese di rachitismo e specialmente di osteomalacia osservate da moltissimi autori anche negli animali (allevamenti di conigli, di cavie, ecc.).

Ci troviamo qui di fronte ad una serie di fatti certi ed indiscutibili che non possono essere messi in dubbio. Ci possiamo domandare in quale rapporto possiamo mettere le nostre esperienze con i fatti suddetti.

Diciamo subito che la teoria infettiva non è contraria e non toglie valore alle cose da noi messe in evidenza. Infatti nessuno degli autori ha potuto localizzare con certezza la sede dell'infezione in queste due malattie. Il trovare i germi nelle ossa non prova in maniera assoluta che questi germi abbiano qui il loro punto di elezione e vi svolgano un'azione locale. Qualunque germe che si trovi in circolo può fermarsi nel midollo osseo, nella milza, nelle ghiandole linfatiche. Molte esperienze di patologia generale provarono che qualunque sospensione di polvere inerte o di germi, iniettata per via endovenosa, si ritrova in tali organi.

Trovare germi nelle ossa quindi potrebbe essere semplicemente l'indizio della presenza di germi in circolo. Quale sia la vera azione di tali germi non si sa. Essi potrebbero, è vero, con la loro presenza locale ostacolare la deposizione dei sali calcarei e disturbare l'osteogenesi, ma potrebbero anche sia con la loro presenza diretta, che con la loro tossina produrre la malattia dell'ipofisi e forse anche di altre ghiandole sanguigne. E d'altra parte perchè una malattia di tali ghiandole possa prodursi, non potendosi ammettere un'infezione diretta, è necessario ammettere la penetrazione di germi in circolo.

Che le ghiandole sanguigne possano esser sede di germi patogeni che ne alterino la funzione non è certamente una novità. La localizzazione del germe della tubercolosi nelle surrenali è un reperto anatomico frequentissimo. Lo stesso gozzo endemico è da molti attribuito alla presenza in esso di germi speciali provenienti dalle acque e dal terreno di determinate località. Che meraviglia dunque che anche l'ipofisi possa presentare delle malattie di origine infettiva? È questa una possibilità che se non può essere ammessa per dati sicuri non può però essere nemmeno negata in maniera assoluta. Del resto noi siamo ben lungi dal voler formulare, in base alle nostre esperienze, un criterio patogenico assoluto ed esclusivo della rachitide e dell'osteomalacia. Scopo di questa nostra discussione è solo di appianare quelle apparenti sconcordanze esistenti tra i nostri reperti e i fatti e le teorie già vigenti. D'altra parte non sempre si trovano i germi nelle ossa osteomalaciche, nè sempre la osteomalacia cede alla cloroformizzazione e alla cura vaccinica.

Apparecchio Brevetto Proff. CORBINO e TRABACCHI.

TIPO INTENSIVO - CON BOBINE IN OLIO

per TERAPIA PROFONDA (3 Ma. con 45 cm. di scintilla equivalente)

RADIOSCOPIA - RADIOGRAFIA NORMALE ed ISTANTANEA (120 Ma. al tubo)

funzionante con tubi a gas e termo-jonici

TUTTI GLI APPARECCHI per:

RADIOLOGIA - ELETTROTERAPIA

- TERMOTERAPIA -

SOC. AN. BALZARINI

VIA CARITÀ, 18
TEL. 50-018

MILANO (22)

AMPOLLE **S. A. B.** *per DIAGNOSTICA - TERAPIA NORMALE e PROFONDA*

Cordicura Ott Candela unico e sperimentato sussidio terapeutico nella cura delle malattie e disturbi di cuore, tolleratissimo ed innocuo, di sicura e costante efficacia.

Biostenina (a base di speciale succo tiroideo e ferro, fosforo e jodio organici). Una nuova formola terapeutica razionale applicata con brillanti risultati nella cura **delle Turbe del periodo dello sviluppo e della pubertà,** della **Clorosi** in particolare e parimenti efficace in altre forme morbose.

(PER USO IPODERMICO IN DISCOIDI E IN SCIROPPO):

Propaidin Dott. Fugini nuovo, pronto e sicuro rimedio contro la Tosse asinina e Tossi convulsive.

Gastrill Dott. Gallizia l'ideale dei rimedi nei disturbi gastrici ed intestinali.

Piperol Dott. Mainardi rimedio sovrano, vero specifico per la pronta e sicura guarigione delle malattie e disturbi dell'uretra e della vescica.

Letteratura e saggi gratis ai Sigg. Medici.

Concessionari esclusivi: INSELVINI & C. — MILANO

Combinazione scientifica di: Stronzio e Litio lattocitrato; sodio e magnesio fosfato: chinina e caffeina citrato; sodio formiato e benzoato: sodio e potassio citrato; calcio lattofosfato.

Di altissimo valore terapeutico nel trattamento delle malattie da alterazioni del ricambio: eminentemente uretico, antiacido, tonico-eliminante; energico antisettico e detergente delle vie urinarie e gastro-enteriche. Nelle malattie del fegato e della vescica assicura lo sviluppo di formalina allo stato libero, sia in ambiente acido che alcalino.

THE BEST LAXATIVE
DIURETIC AND
URIC ACID
SOLVENT

Salvitae

FOR
GOUT
RHEUMATISM
CONSTIPATION
HEADACHE
BILIOUSNESS
INDIGESTION
DIABETES
BRIGHT'S DISEASE

For Sale by All Druggists

American Apothecaries Company, New York

Si somministra nei casi di: Reumatismo: Gotta; Stitichezza abituale: Autointossicazione: Emicrania; Infiammazione delle vie urinarie; Calcolosi biliare: Nefrolitiasi; Uricemia; ecc.

Un flacone di oltre 100 grammi di prodotto in forma granulare, stabilissimo, solubile, gradevole al palato, L. 25 (oltre il bollo). In vendita presso tutte le farmacie - Campioni e letteratura gratis ai Sigg. Sanitari.

Concessionario per l'Italia: Ditta CARPENTIERI, Via Viminale, 2 - ROMA

B. Braun Melsungen (Germania)

SHPYGMOMANOMETRO

Modello Braun-Katz brevettato
Esattissimo - volume e peso ridottissimi

Rappresentante generale: N. Anedda - Casella postale 73 Parma

Che l'osteomalacia sia una malattia la quale ha per base un'alterazione endocrinica è provato anche dal fatto che essa si verifica con grande frequenza nella gravidanza, nel puerperio specialmente nelle pluripare, e che in questi casi ha spesso giovato la castrazione.

Noi sappiamo che in gravidanza tutte le ghiandole endocrine subiscono un attivo processo di ipertrofia e di iperplasia a cui certo corrisponde una iperfunzione: Tali ghiandole verrebbero, secondo le moderne teorie ostetriche, stimolate dalla presenza della placenta la quale, per i continui scambi col sangue materno, dovrebbe essere considerata come una enorme ghiandola a secrezione interna. Ora una speciale importanza in gravidanza, assume l'ipofisi la quale subisce una forte ipertrofia; è nota infatti la grande importanza che i succhi ipofisari hanno sull'attività uterina e sull'espletamento del parto, tanto che la pituitrina è oramai entrata nella comune terapia ostetrica. In gravidanza inoltre non è difficile trovare un'acromegalia transitoria (Falta).

È agevole ammettere che a questa iperattività ipofisaria possa succedere in puerperio una fase di ipottività e di esaurimento funzionale. Potrebbe anche ammettersi che l'involuzione di tale ghiandola progredisse oltre il normale onde un insufficiente funzionamento di essa.

Con queste considerazioni sarebbe facile spiegare perchè l'osteomalacia con tanta frequenza insorga dopo le gravidanze, e sopratutto perchè molto spesso in questi casi la castrazione possa portare un reale giovamento. Si sa infatti che a tale operazione l'ipofisi reagisce sempre con fenomeni di ipertrofia e iperplasia specie a carico delle cellule eosinofile (che d'altra parte sono quelle che per prime sono venute a scomparire nelle nostre esperienze). La castrazione in questo caso agirebbe perchè stimolante la funzione ipofisaria.

Ci siamo permessi tale brevissima digressione sull'osteomalacia date le moderne tendenze di unificare tale processo morboso col rachitismo.

Concludendo, le mie esperienze non mi sembrano contraddire le teorie e i fatti fino ad ora vigenti, nè vogliono negare l'importanza di altri fattori etiologici che possono portare ad identici effetti.

Mi sembra però che esse avvalorino il fattore etiologico endocrinico, che in determinate circostanze può anche esso intervenire nella produzione di distrofie ossee a tipo rachitico.

BIBLIOGRAFIA.

Autori citati:

VASSALE e SECHI. *Sulla distruzione della gl. ipofisaria.* Rivista Sperimentale di Freniatria, 1892, XVIII.

VASSALE e SECHI. *Ulteriori esperienze sulla glandola pituitaria.* Riv. Sperim. di Freniatria, 1894, 1-2.

OLIVER and SHAEFER. *On the phisiological actions of extract of pituitary body and certain other glandular organs.* Journ. of Physiol., 1895, XVII.

GATTA. *Sulla distruzione della glandola pituitaria e tiroide.* Gazzetta degli Ospedali, 1896, n. 146.

HOWEL. *The Phisiological effects of extract of the Hypophysis Cerebri.* The Journal of Experim. Med., 1898, III, 2.

SHAEFER and SVALE VINCENT. *On the action of extract of pituitary iniected intravernously.* Proceed of the physiolog. Soc., 18 March 1889.

CASELLI. *Influenza della funzione della ipofisi sull'accrescimento dell'organismo.* Riv. Sper. di Freniatria, 1900, XXVI.

CASELLI. *Sui rapporti funzionali della glandola pituitaria sull'apparecchio tiroparatiroideo.* Riv. Sper. di Freniatria, 1900, XXVI.
CASELLI. *Studi anatomici e sperim. sulla fisiopat. della glandola pituitaria.* Reggio Emilia, Tip. Calderini, 1900.
PIRRONE. *Contributo sperimentale allo studio della funzione della ipofisi.* Riforma medica, 1903.
CERLETTI U. *Effetti dell'iniezione di succhi di ipofisi sullo sviluppo somatico.* Atti della R. Accad. dei Lincei, 1906, XV.
BIEDE. *Inner Sekretion.* Urban u. Schwaizenberg, Wien, 1910.
BOLAFFIO-TEDESCO-FALTA. *Weitere Beitrage ueber die wechselwirkung der drusen mit inner sekretion.* Wien., Klin. Wochensch., 1909, n. 30.
CUSHING. *The pituitary body and its disorders.* Lippincott S. B., Philadelphia and London, 1910.
CUSHING and GOETSCH. *Concerning the secretion of infundibular lobe, etc.* Americ. Journ. od physiol.
SHAEFER and HERRING. *The action of the pituitary extracts upon the Kidney.* Proc. of the R. Soc., London, 1906, LXXVII.
PAULESCO. *Recherches sur la phisiologie de l'hypofise du cerveau, etc.* Journ. of physiol. et pathol. gen., 1907, IX.
THAON. *L'hypophyse. Étude de physiologie patologique.* Bruxelles, Bulens, 1908.
PAULESCO. *L'hypophyse du cerveau.* Paris, 1908.
ASCOLI e LEGNANI. *Dell'esportazione dell'ipofisi.* Bollettin· della Soc. Med.-Chir. di Pavia, 1910, XXIV.
MOCHI A. *Il ricambio dell' N. P. Ca nei conigli trattati con iniezioni di estratto di ipofisi.* Riv. di pat. nervosa e ment., 1910, XV.
PANKOW. *Ueber Wirkung des Pituitarius anf. Kreiuslanf und Atrumug.* Zeits. für Klin. Med., 1909, LXXX.
BECO et PLUMIER. *Recherches expérimentales sur les actions physiolgiques, cardiovasculaires et diuretiques du lobe posterieur de l'hypophyse.* Bull. de l'Acc. de Belg., 1913, XXVII.
GOETSCH and CUSHING. *The pars anterior and its relation to reproductive glands.* Proc. Soc. Esp. Biol., 1913, II.
LEWIS and MILLER. *The relation of the hypophysi to growth and the effect of feeding of the anterior and posterior lobe.* Arch. of Int. Med., 1913.
FALTA W. *Le malattie delle ghiandole sanguigne.* 1ª traduz. ital. del Dott. G. Hanau. Milano, Soc. Ed. Libr., 1914.
PISENTI e VIOLA. *Contributo alla istologia normale e patologica della ipofisi.* Lab. dell'I. anat. pat. di Perugia, 1890, II.
BENDA. *Ueber der normalen bau und einige patologische veranderungen der menschlichen hypophysis cerebri.* Berlin, Wochensch. 1900, XXXVII, n. 52.
LO MONACO e VAN RYUBERK. *Sulla funzione dell'ipofisi cerebrale.* Rend. dell'Accad. dei Lincei, 1901, X, 1° sem.
DALLA VEDOVA. *Per la funzione dell'ipofisi cerebrale.* Boll. della R. Accad. Med. di Roma, 1903, 4.
GUERRINI G. *Di una ipertrofia secondaria sperim. della ipofisi. Contributo alla patogenesi dell'acromegalia.* Rivista di patol. nervosa e mentale, 1904.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE.

TAVOLA I.

FIG. 1. — Torace normale di un coniglio controllo visto di lato.
FIG. 2. — Torace di un coniglio irradiato all'ipofisi 40 minuti visto anteriormente. Si notano gravissime deformazioni costali, l'infossamento del piastrone sternale, la scoliosi e la lordosi della colonna vertebrale.
FIG. 3. — Torace di un coniglio irradiato all'ipofisi per 20 minuti. Si notano deformazioni meno gravi che nel caso precedente. La colonna vertebrale è indenne.
FIG. 4. — Torace di un coniglio irradiato all'ipofisi per 10 minuti visto di lato. Le lesioni sono meno gravi che nei casi precedenti. Si nota un evidente rosario rachitico; si notano pure infrazioni costali guarite con callo esuberante.
FIG. 5. — Piede posteriore e anteriore normali di un coniglio controllo.

FIG. 6. — Ulna e radio normali di un coniglio controllo.
FIG. 7. — Ulna e radio, piede anteriore e posteriore di un coniglio che subì irradiazione dell'ipofisi. Si nota l'ingrossamento e la deviazione epifisaria del radio e dell'ulna e l'ingrossamento epifisario dei metacarpi e delle falangi.

TAVOLA II

FIG. 8. — Preparato istologico mostrante la cartilagine epifisaria e la linea di ossificazione di un osso di coniglio normale.
FIG. 9. — Preparato istologico mostrante la cartilagine epifisaria e la linea di ossificazione di un osso di coniglio irradiato all'ipofisi. Si nota l'ispessimento della cartilagine e l'irregolarità della linea di ossificazione. Un cuneo cartilagineo si addentra profondamente nella sostanza ossea neoformata. La disposizione delle lamelle, che hanno i caratteri del tessuto osteoide, è estremamente irregolare.
FIG. 10. — Unione condrocostale di un coniglio normale controllo Ob. 3, OC. 4, Koriska.
FIG. 11. — Nodulo di rosario rachitico di coniglio irradiato all'ipofisi. Ob. 3, OC. 4, Koriska.
FIG. 12. — Radiografia di una mano di bambino rachitico che mostra l'atteggiamento a coppa del segmento distale della diafisi dei metacarpi, del radio e dell'ulna.
FIG. 13. — Radiografia ingrandita della zampa anteriore di un coniglio irradiato alla ipofisi che mostra la perfetta analogia di aspetto con la figura precedente.

TAVOLA III.

FIG. 14. — Preparato istologico dell'ipofisi di un coniglio normale controllo, veduto a forte ingrandimento. 1/15 imm., OC. 4. Koriska.
FIG. 15. — Preparato istologico dell'ipofisi di un coniglio normale controllo. Il piccolo ingrandimento permette di vedere la ghiandola intera (lobo nervoso in alto e lobo glandolare in basso). Ob. 1, Oc. 4, Koriska.
FIG. 16. — Preparato istologico dell'ipofisi di un coniglio irradiato per 40 minuti. In esso si vede la distruzione completa di tutto il lobo anteriore di cui se ne scorge una tracia nella parte superiore del preparato. Il lobo posteriore appare aumentato di volume. (Ob. 1, Oc. 4, Koriska).
FIG. 17. — Preparato istologico dell'ipofisi di un coniglio irradiato all'ipofisi per 20 minuti. Dimostra a forte ingrandimento una zona di dissoluzione e necrosi cellulare. 1/15 imm., Oc. 4, Koriska.
FIG. 18. — Preparato istologico di ipofisi di un coniglio irradiato per 10 minuti. In esso si nota l'intensa congestione, la perdita dei limiti netti cellulari, la scomparsa quasi completa delle cellule ecidofide. 1/15 imm., Oc. 4, Koriska.
FIG. 19. — Preparato istologico di ipofisi di coniglio irradiato alla ipofisi per 7 minuti e che mostra alterazioni di lieve grado simili a quelli della figura precedente. 1/15 imm. OC. 4. Koriska.

II.

R. CLINICA PEDIATRICA DELL'UNIVERSITÀ DI PADOVA.
Direttore: prof. GUIDO BERGHINZ

Intorno ad un caso di cisti aderente all'apice polmonare di sinistra facente ernia alla regione sottoiodea, osservata in una bambina di tre anni, affetta da tetania

per il dott. A. BACCICHETTI, assistente.

Sfogliando la letteratura si vede che i casi d'ernia di parti del polmone o di parti ad esso aderenti sono rarissimi, e ciò si spiega pensando alle difficoltà che incontrano detti tessuti a fare ernia attraverso a pareti robustissime, quali sono quelle che costituiscono la cassa toracica. Il Debienne (1) che si è occu-

pato molto dell'argomento, le divide in quattro categorie secondo la loro patogenesi:

1) Ernie traumatiche: quelle insorte in seguito ad un trauma che abbia leso più o meno completamente la parete toracica.

2) Ernie consecutive: quelle comparse sopra un punto della parete precedentemente indebolito.

3) Ernie spontanee: quelle prodotte senza violenza esterna e senza apprezzabili lesioni del punto attraverso il quale si fanno strada.

4) Ernie congenite: quelle formatesi nella vita intrauterina.

Riguardo al meccanismo di produzione di queste ernie sembra accertato che il viscere venga spinto fuori in seguito a sforzi di vario genere (espirazioni sforzate a glottide chiusa, colpi di tosse, sopratutto durante gli accessi di pertosse, canti, ecc.).

La sede dell'ernia polmonare è varia; le congenite si trovano di preferenza nella parte anteriore del torace in vicinanza dello sterno, nei primi spazi intercostali (Saba-Frontini (2)). Le spontanee si formano di preferenza sotto la clavicola, o posteriormente ai lati della colonna vertebrale (Dunker (3)). Rarissimamente il polmone fa ernia attraverso il diaframma (Clifford-Beale (4)). L'orifizio è sempre piccolo, minore di una lenticchia (Widerhofer (5), Hochsingher (6)).

Il polmone che fa ernia è generalmente sano, ma può essere enfisematoso, e avere malconformazioni vescicolari, o racchiudere un ascesso.

I casi finora descritti nell'infanzia non superano la trentina. Premesse questi brevi e necessarie nozioni intorno alle ernie polmonari passo alla descrizione del caso studiato in Clinica, il quale per la maniera con cui è insorto, per la parte aderente al polmone che faceva ernia, per la sede, per i costituenti del sacco erniario, offre interessanti considerazioni e si stacca completamente dai casi finora descritti.

G. Ines, da Tombolo (Padova), di anni 3. Viene accolta in clinica il 30 dicembre 1921. Padre bevitore, madre affetta da endometrite cronica; non ebbe aborti. Nessuna tara nervosa ereditaria. Ha altri due fratellini viventi e sani; uno morto a 17 mesi di gastro-enterite.

Durante la gravidanza della paziente, la madre, all'ottavo mese ebbe a provare un forte spavento per lo scoppio di una bomba.

Nata bene ed a termine, fu allattata esclusivamente al seno per otto mesi, Durante questo periodo crebbe bene; balbettava già qualche sillaba e si mostrava intelligente.

Iniziato lo svezzamento, che coincise con la dentizione, la madre s'accorse che la bambina era inquieta, aveva perso il suo buon umore, di più, di tanto in tanto, s'irrigidiva tutta. Afferma che diventava tutta d'un pezzo e che rimaneva in tale stato per qualche secondo, riprendendo, poi, i movimenti come prima.

S'accorse che quando dava più pappa e meno latte suo aveva più frequenti queste forme di contrattura. Non diede che poco latte-vaccino trovandosi impossibilitata a procurarselo perchè era in zona vicino alla fronte. La bambina mangiava con appetito, dormiva tranquillamente e regolarmente.

L'alvo e la diuresi erano normali.

Continuando lo svezzamento, s'accorse che alcune volte, mentre l'attaccava al petto, la bambina s'irrigidiva e chiudeva la bocca morsicando la mammella

Apparecchi Elettromedicali

per

Endoscopia, Elettrolisi, Cataforesi, Massagio ed Operazioni chirurgiche.

Opuscoli a richiesta

"SIEMENS"

Società Anonima

REPARTO ELETTROMEDICINA + MILANO

CASA O. VALEGGIA — FONDATA NEL 183

"TORACENTESIO" del Dott. CAVEZZALI

BREVETTO Num. 76900

Nuovo Aspiratore automatico razionale per la cura delle pleuriti essudative

PREMIATO

alle Esposizioni Internazionali di:

ROMA
MILANO
TORINO
BRUXELLES
AMSTERDAM

Approvato ed adottato dalle principali Cliniche di
ITALIA, FRANCIA, GERMANIA e SPAGNA
dal Governo Italiano per gli Ospedali
del Regio Esercito
e della Regia Marina

SI PRATICA LA TORACENTESI SENZA INCONVENIENTI

È DICHIARATO DAI PIÙ ILLUSTRI CLINICI PREFERIBILE AL POTAIN

Premiato con Diploma di GRAN PREMIO e Medaglia d'oro all'Esposiz. Nazionale di Rovigo 19

Chiedere l'Opuscolo illustrativo alla Ditta N. VALEGGIA fu O. di Landino Valeggia

PADOVA - Via del Santo, N. 9

Fabbrica Istrumenti di Chirurgia — Apparecchi Ortopedici — II. III. — Protesi — Mobiglio Chirurgi

PREVENTIVI GRATIS

Rappresentanza e deposito per Roma e Provincia presso l'Agenzia Fratelli FIOCCHI - Foro Italico, 1-A, ROMA (18)

CATALOGO E PREVENTIVI GRATIS

Officine G. SORDINA - Padova

VIA S. MATTIA, 8 – Telef. 7-06

L'ARREDAMENTO DELL'OSPEDALE MODERNO

di Sale operatorie - Ambulatori medici - Gabinetti dentistici.

CATALOGO E PREVENTIVI GRATIS

AGHI IPODERMICI tipo Record

fortemente nichelati e rinforzati

Lire 10 la dozzina

SIRINGHE DI VETRO

Tipo LUER, in astuccio di me'allo con due aghi

da cc 1 **L. 5.50** — da cc. 2 **L. 7**

N.B. — Possiamo fornire le siringhe nude, cioè senza astuccio e senza aghi, al prezzo di **L. 3.50** quelle da 1 cc., di **L. 4.50** quelle da cc. 2, di **L. 7** quelle da cc. 5 e di **L. 8.50** quelle da cc. 10.

Oltre L. 1.00 per le spese di porto e di imballaggio.

RIVOLGERSI ALL' AGENZIA FRATELLI FIOCCHI

ROMA - Foro Italico, 1-A - ROMA (18)

Micromembranoscopio

di fabbricazione tedesca

in metallo, membrana di celluloide, due tubi di gomma e olive di vetro.
Il tutto contenuto in elegante astuccio di pelle

Strumento di **grande precisione** e di **estrema sensibilità**

In vendita a L. 22, per gli abbonati al "Policlinico", PREZZO DI FAVORE L. 20

oltre L. 1.50 per spese di porto – imballo gratis

Vaglia all' Agenzia FRATELLI FIOCCHI - Foro Italico, 1-A — ROMA (18)

in modo da farla sanguinare. Per tal motivo sospese del tutto il latte suo. Da allora non aumentò più di peso (pesava kg. 9.300); gli accessi si ripeterono sempre più frequenti e cessavano solo quando dormiva. Non subirono alcuna variazione nei periodi d'estate o d'inverno, nè per altre influenze accidentali. Non fu mai ammalata.

Nel dicembre 1920, circa 14 mesi da quando erano incominciati gli accessi, i parenti notarono il formarsi di una piccola rilevatezza alla regione mediana del collo che appariva all'inizio dell'accesso e scompariva al termine. Questa rilevatezza in seguito è andata aumentando suddividendosi in 3 e raggiungendo dopo 5 mesi il volume che ha ora.

Da alcuni mesi si nutre con dieta eguale a quella che prendono i genitori, compresa la carne; di più, il latte, per la facilità a procurarselo, entra a costituire la maggior parte del nutrimento della bambina. I parenti affermano che, nel numero degli accessi, vi è un miglioramento e, mentre nel primo anno dopo svezzata, si può dire, non aveva tregua che quando dormiva, ora sta delle ore anche senza che succeda un accesso pur essendo sveglia.

La portano in Clinica per una visita a quelle rilevatezze che si formano al collo.

Fu curata con olio di fegato di merluzzo fosforato e con i più svariati medicamenti anticonvulsivi. Sembra abbia fatto cura opoterapica, ma non fu riscontrato alcun miglioramento. Non ebbe mai febbre. Da due mesi presenta delle ulcerazioni a tipo cancrenoso a carico delle falangi ungueali dell'indice, in seguito ad auto-morsicature.

Esame obbiettivo. — Peso kg. 7.750; altezza 90 cm.

Cute e mucose leggermente pallide, pannicolo adiposo assente.

Muscolatura in genere ipertrofica, numerose e piccole ghiandole alle regioni cervicali, ascellari, inguinali. Gangli epitrocleari ingranditi e ben palpabili.

Cranio con fontanella anteriore ancora aperta e con tendenza alla forma quadrata. Enfisema sottocutaneo delle palpebre, delle guance, parte centrale, delle regioni sopraclaveari sopratutto a destra, ove si hanno delle piccole rilevatezze rotondeggianti, grandi quanto una nocciola, ripiene d'aria.

Congiuntive iniettate, leggero esoftalmo.

Nulla alle fauci. I muscoli sternocleido-mastoidei sono ipertrofici e bene rilevati sui piani muscolari sottostanti.

Torace di forma regolare, con traccie di rosario rachitico. Colpisce l'esagerato sviluppo dei muscoli pettorali. Ipofonesi all'apice di destra con respiro diminuito senza fatti umidi. Nulla al cuore. Nulla agli organi addominali. La parete dell'addome è flaccida con pronunciata diastasi dei retti. Riflessi cutanei assenti; impossibilità a provocare i tendinei perchè succede l'accesso ogni volta.

Nulla a carico dei nervi cranici.

Non Babinski. Sintoma di Chvosteck presente, ma difficile a provocarlo. Mentre la si esamina viene colta dal seguente accesso:

Dopo due o tre profonde ispirazioni, improvvisamente la bambina chiude la bocca e fa un'espirazione forzata a bocca chiusa. Si tumefanno le guance e le palpebre; il volto diviene cianotico. Al collo, in corrispondenza della tiroide (vedi fig. 2, 3, 4) appare un rigonfiamento trilobato; la parte centrale, rotondeggiante, grande come un arancio, sta tra i muscoli sottoiodei, la parte laterale destra, grande come un uovo, sporge tra il margine anteriore dello sternocleido-mastoideo e il margine posteriore dei muscoli sottoiodei. A sinistra la bolla è appena pronunciata. Il torace è contratto; l'addome disteso enormemente mostra le anse intestinali rilevate nella fossa iliaca di sinistra e nella regione ileo-cecale. Il corpo è in opistotono marcato. Gli arti superiori sono contratti in adduzione, con mani flesse sull'avambraccio e colle dita a pugno chiudenti i pollici.

Gli arti inferiori sono pure addotti, stesi, contratti, con i piedi in posizione equina. Si ha emissione di feci, verdastre, puzzolentissime, con prolasso del retto.

L'accesso dura da 6 a 15 secondi di minuto, mai di più, e termina quando viene emessa l'aria attraverso le narici, che si presentano contornate da schiu-

ma biancastra. La bambina fa poi più atti respiratori profondi, riavvicinati l'uno all'altro, sorride, diviene di buon umore.

Le bozze che si erano formate al collo, scompaiono rapidamente dando la impressione che si nascondano sotto lo sterno. L'accesso si ripete in media tre volte in un minuto, e possono ripetersi per periodi di 5-6 ore con solo brevi pause. Quando dorme non ha accessi.

Se si impedisce il formarsi della bozza al collo l'accesso non avviene e la bambina pange. Il battito delle radiali durante l'accesso non lo si avverte rimanendone soppresso. Il cuore ha 140-150 battute al minuto, ritmiche, regolari. Si cercò di prendere la pressione, ma il bracciale provocava l'accesso.

Nulla di particolare all'esame del sangue.

Le urine erano normali; solo contenevano abbondanti cloruri (circa 12 gr. per cento) e ciò in tutti gli esami praticati.

Reazione di Wassermann, negativa.

Cutireazione alla Pirquet, positiva.

L'esame elettrico non fu possibile praticarlo per le speciali condizioni della paziente.

Esame radiologico. — Velamento dell'apice di destra; al termine dell'accesso si vede un'ombra che cade rapidamente nel torace a sinistra.

Fu degente 11 giorni. Ebbe qualche rialzo termico mai superante i 38°.2. Le ulcerazioni alle falangi ungueali dell'indice erano torpide, a destra era allo scoperto l'osso, non davano dolore neppure quando si medicavano. Fu messa alla dieta comune adatta all'età: (ministre, purée di patate, pane, creme). Le fu somministrato bromuro di calcio 1 gr. al dì e le furono praticate alternativamente iniezioni di paratiroidina, tiroidina e adrenalina dell'Istituto sieroterapico Milanese.

Non s'ebbe miglioramento, anzi, progressivo peggioramento sia nel numero che nell'intensità degli accessi.

La somministrazione di dosi di 50, 100 gr. di zucchero, per vedere se passava nelle urine determinò un succedersi quasi ininterrotto di accessi tanto che si dovette subito sospendere la somministrazione.

Non si constatò zucchero nell'urina.

In 11 giorni diminuì di peso di 500 gr. Muore improvvisamente per asfissia dopo un accesso durato più del solito.

L'autopsia praticata nell'Istituto d'Anatomia Patologica del prof. Bonome diede il seguente reperto:

Cadavere molto denutrito, scheletro regolare, marasma, cute assai pallida al volto, alquanto rosea al torace. Ipostasi discrete alle parti declivi del torace. Nulla di anormale nelle aperture naturali. Calotta cranica molto sottile, a tipo brachicefalico; meningi tenui, sottili, trasparenti, facilmente svolgibili. Ventricoli laterali alquanto dilatati. Null'altro di anormale nel cervello, cervelletto e midollo allungato. Ipofisi ben sviluppata, d'aspetto normale.

Torace: (vedi fig. 6, 7).

Appena aperta la cavità toracica si notano delle aderenze pleuriche a carico dell'apice di sinistra e per asportare gli organi toracici intatti si deve incidere.

I polmoni presentano delle caratteristiche lesioni agli apici: a destra, la parte superiore, grande come una grossa noce, è costituita da tessuto scolorato, biancastro, che si differenzia per la consistenza e per il colorito dal rimanente tessuto polmonare. La pleura viscerale è lucida, ispessita e tesa. Al taglio si notano delle piccole concamerazioni, alcune grandi come un grano di frumento, altre piccolissime, attraversate da filamenti connettivali, vuote, intersecate da focolai caseosi di broncopolmonite tubercolare. Le parti enfisematose sono all'esterno, subito sotto la pleura.

A sinistra, invece, si notano due grosse bolle, occupanti l'estremo superiore dell'apice polmonare. Una, grande come un mandarino, è situata posteriormente in alto ed è lucida, tesa, biancastra, ricoperta da tessuto connettivo notevolmente ispessito, fa come un tutto a sè e aderisce al polmone mediante un piccolo peduncolo. Aperta è vuota, con la superficie superiore lucente, liscia, l'inferiore più spessa, rugosa, con piccolissime aperture comunicanti col tessuto polmonare sottostante che è per un sottile tratto enfisematoso.

FIG. 1.

FIG. 2.

FIG. 3.

FIG. 4.

FIG. 5.

FIG. 1. — Bambino allo stato normale.

FIG. 2, 3, 4, 5. — Bambino durante l'accesso con ben visibili le rilevatezze alla regione anteriore del collo.

FIG. 6.

FIG. 7.

FIG. 6. — Polmone, faccia anteriore; all'apice di sinistra si vede protundere la cisti.
FIG. 7. — Idem, faccia posteriore.

L'altra, più piccola, è intimamente unita al polmone, meno tesa, meno lucida, meno biancastra, di consistenza dura, con pleura ispessita. Aperta si nota un tessuto spugnoso a varie piccole concamerazioni, di cui le più grandi (come grani di frumento) si trovano subito sotto la pleura. Le concamerazioni sono vuote, ma percorse da sottili trabecole, residuo del pregresso tessuto polmonare. Questo tessuto enfisematoso si continua gradatamente con il tessuto sano polmonare.

Nulla al rimanente tessuto polmonare. Nulla al cuore; nulla agli organi dell'addome.

Capsule surrenali e ovaie grandi ma senza lesioni macroscopiche.

Tiroidi normali. Paratiroidi: macroscopicamente, dopo indurimento del pezzo, si riesce a vedere le superiori, grandi come capocchie di spillo, intimamente connesse col tessuto tiroideo. Mancano le inferiori. Microscopicamente si constata essere costituite quasi esclusivamente da cellule vescicolari chiare. Non emorragie; non sclerosi.

Nelle sezioni in serie non si riesce a mettere in evidenza neppure traccie delle inferiori. Nessun tratto di tessuto paratiroideo aberrante nel timo e nel tessuto connettivo del collo.

Riassumendo: si tratta di un'ammalata in cui dall'epoca dello svezzamento si avevano delle contratture toniche, accessuali, a tutto il corpo, risparmiando i soli massenteri, succedentesi più o meno ravvicinate nella giornata, cessando nel sonno, assumendo tutto il tipo delle contratture tetaniche.

La presenza del sintoma di Chvosteck e del Trousseau, l'inizio subito dopo lo svezzamento, la durata e il carattere degli accessi, la mancanza di sintomi a focolaio, fecero pensare ad una forma di «tetania». È vero che non si ha la conferma dell'esame elettrico che, nel caso attuale, fu impossibile praticare; ma gli altri sintomi sono così evidenti che di per sè non lasciano il minimo dubbio.

Non starò qui a ricordare le caratteristiche della «tetania» molto discusse e diversamente interpretate specialmente nella parte che riguarda l'etiologia e la patogenesi; solo faccio notare come il nostro caso s'avvicini molto alle forme di tetania paratireopriva post-operatoria.

La nostra attenzione, perciò, all'autopsia fu rivolta alle ghiandole paratiroidi che trovammo in parte mancanti (le inferiori) e costituite da cellule vescicolari chiare. Anche tutto il sistema cromaffine fu da noi diligentemente studiato e fu trovata notevole deficenza di sostanza lipoide senza alterazioni cellulari.

Nel nostro caso anche la muscolatura liscia dell'intestino partecipava all'accesso e le anse intestinali si contraevano ad ogni accesso, fatto già reso noto dal Danielopulo (7).

Furono dosati sistematicamente i cloruri nelle urine e si vide che la loro eliminazione era aumentata.

Ma la parte più interessante di questo caso è la complicazione manifestatasi nel decorso successivo in seguito all'enorme aumento di pressione che si aveva nell'albero bronco-polmonare durante le espirazioni forzate a bocca chiusa.

L'enfisema cronico in seguito a sforzi respiratori non è raro neppure nell'infanzia e quest'anno ne constatammo altri due casi. In uno si trattava di un bambino affetto da bronco-polmonite influenzale perdurante da circa due mesi che presentò all'autopsia buona parte dei polmoni ricoperta da bolle della gran-

dezza di una nocciola ripiene d'aria. Queste non erano che lobuli polmonari in cui per l'aumentata pressione si era avuta la distensione dei setti divisori tra alveoli ed infundibuli. La morte è avvenuta per grave asfissia.

Nell'altro caso si trattava di una bambina di un anno nutrita esclusivamente con latte vaccino, presentante da alcuni mesi, a periodi, accessi di laringospasmo con dispnea intensa.

Venne portata, una mattina, in Clinica, in preda ad un accesso violento che durava da alcune ore. Il volto era cianotico, rientramenti marcati al giugulo e agli spazi intercostali, nulla alle vie aeree superiori. Morì dopo alcune ore. All'autopsia presentò il polmone di destra invaso da enfisema acuto, mentre il polmone di sinistra aveva una ventina di bolle della grandezza di una nocciola sparse su tutta la superficie polmonare. Aperte erano ripiene d'aria, comunicanti con bronchi più o meno grandi, intersecate da sottili trabecole.

Ho voluto citare questi due casi per rendere più chiara la patogenesi delle bolle d'enfisema cronico che furono notate nella nostra paziente all'autopsia. Anche in questa si ebbero formazioni enfisematose che si localizzarono però soltanto agli apici. Certo la pressione in queste zone deve essere stata grandissima se ne hanno così grandemente risentito da dare luogo a estese distensioni del parenchima polmonare.

Se è chiara, fino ad un certo punto, la patogenesi delle due zone d'enfisema apicale, non è altrettanto facile a spiegare come sia venuta a formarsi la grossa bolla che vi è all'apice di sinistra posteriormente.

Varie sono le ipotesi possibili:

1) Può trattarsi di una bolla d'enfisema polmonare, cronico, atrofico.

2) Può trattarsi di una malconformazione cistica congenita del polmone.

3) Può trattarsi di una bronchiectasia.

4) Può trattarsi di una cisti costituita dai due foglietti pleurici aderenti.

5) Può trattarsi di una sacca di tessuto connettivo aderente all'apice polmonare erniato.

L'esame istologico di un tratto della bolla diede il seguente reperto: tessuto connettivo, ispessito, d'origine infiammatoria, senza traccia alle sue superfici di endotelio e di tessuto polmonare.

Passiamo ora in rassegna le varie possibilità sopra elencate. La prima sarebbe la più logica, la più soddisfacente e quella che ci è parsa ad un esame sommario la vera. La forte pressione polmonare, che nelle parti adiacenti ha portato a parziale distruzione del parenchima polmonare, avrebbe qui distrutto interamente il tessuto polmonare. Ma la constatazione che le pareti sono all'interno liscie, tranne quelle rugosità alla base, il modo di comunicare della cisti col polmone, il reperto istologico, ci hanno indotto a scartarla. Così pure la seconda, data la località in cui sorge la cisti, il modo di comunicare con il polmone, la mancanza di altre malconformazioni. il reperto istologico, è parsa insostenibile.

La terza ipotesi va scartata per le stesse considerazioni.

La quarta va presa invece in seria considerazione. Unica cosa che sta contro è la mancanza di endotelio all'esame istologico delle superfici interne.

Ma si sa che quando si hanno dei processi infiammatori l'endotelio è il primo ad alterarsi e prolifera abbondantemente in suo luogo il connettivo sotto pleurico.

La quinta ha contro il fatto della difficoltà che entrambi i foglietti pleurici aderenti si rompano e l'impossibilità di poter dimostrare che il polmone facesse ernia. Certo a costituire la parete esterna della cisti vi si sarà aggiunto del connettivo.

Ammettendo adunque che si tratti di una sacca formatasi tra i due foglietti pleurici aderenti, comunicanti con il tessuto polmonare e ingrandentesi durante gli accessi fino a protundere in corrispondenza della regione sottoiodea non si incontrano delle serie obbiezioni e riesce semplice spiegare anche il meccanismo e la via dell'ernia.

In un primo tempo si è avuto enfisema all'apice, poi reazione infiammatoria della pleura viscerale, aderenza tra le due pleure, qualche vescicola sotto pleurica d'enfisema si è rotta, passaggio d'aria tra i due foglietti pleurici. Questi si sono resi cavi. Aumentando la pressione e il contenuto d'aria, la cupola pleurica ha fatto ernia tra il tronco venoso dell'anonima di sinistra e la carotide primitiva di sinistra, che è la parte più debole; aumentando la pressione ancora s'è diretta medialmente, ha scollato il piano muscolare dei muscoli sottoiodei dalla trachea e, portatasi sulla linea mediana del collo, ha protuso nella losanga che lasciano questi muscoli.

Aumentando ancora la pressione s'è diretta anche a destra protundendo tra lo sterno-cleido-mastoideo e i muscoli sottoiodei.

Non credo probabile che il tessuto polmonare facesse ernia.

Concludendo si tratta di un caso di tetania con accessi gravissimi, insorti durante lo svezzamento, in cui, si è avuto prima enfisema agli apici, poi formazione di una cisti a spese dei foglietti pleurici, che, protundendo attraverso lo spazio della cupola pleurica, faceva ernia alla regione sottoiodea.

Ringrazio il prof. Berghinz di avermi permesso l'illustrazione del caso e di avermi sapientemente guidato nelle ricerche.

BIBLIOGRAFIA.

1. DEBIENNE. *De la hernie du poumon.* Paris, 1897.
2. SABA-FRONTINI. *Intornò ad un caso raro di ernia polmonare in un bambino di tre anni.* Rivista di Clinica Pediatrica, anno II, n. 3, 1904.
3. DUNKER. *Lungenhernie bei spondilitis tubercolosa.* Arch. f. Orth. Mechanotherapia, Bd. 13, H. 2, S. 140-*bis*, 147, anno 1914.
4. CLIFFORD-BEALE. The Lancet, 1882.
5. WIDERHOFER. *Hernia pulmonalis aus blasiger Lungenmissbildung.* Jahrbuch f. Kinderheilkunde, Bd. XXIII.
6. HOCHSINGER. *Ueber Lungenhernie und Lungeabscess im erstene Kinderalter.* Wiener Med. Wochens., 39-42, anno 1888.
7. DANIELOPULO. Citato dal DELATER. Paris Médical, dicembre 1921.
8. ORSZÀG O. *Ueber Lungenspitzenemphysem und dessen klinische Bedentung bei Lungentuberkulose.* Berl. Wochenschrift, Bd. 49, S. 1972, anno 1913.
9. ORTH. *Beitrag zur Kentniss des Lungenemphysems.* Berl. Klinische Woch., Bd. I, 1905.
10. MEYER O. *Ueber einseitige Kongenitale Lungenatrophie.* Arch. f. Entwicklungs Mechanich, XXX, I, Teil, 1910.
11. BENEKE. *Ueber Bauchlunge und Hernia diaphragm.* Spuria, Phat., G. IX, 1905.
12. PEISER. *Ueber Angeborene Bronchiectasie.* Mon. f. Kind. VIII, n. 10, 1910.
13. HONDO. *Kongenitale Bronchiectasie.* Centralblatt f. allg. Phatologie und phat. Anat., 1904.
14. URBACH. Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie, 1909, pag. 102.

III.

OSPEDALE COLONIALE G. DE MARTINO — MOGADISCIO

Note cliniche su la febbre ricorrente nella Somalia Italiana

per i dottori UGO REITANI, capitano medico, ed ENNIO PARISI, tenente medico.

STORIA ED EPIDEMIOLOGIA. — Da tempo le popolazioni indigene dell'Africa tropicale e subtropicale sono a conoscenza che la puntura di certe speciali zecche è pericolosa per l'uomo perchè causa di malattia non lieve. Nel basso e medio Congo, secondo quanto riferisce Vanderyst, la zecca portatrice dell'infezione è chiamata «maboto nanzo» (zecca delle case). Rodhain, che ha percorso tutta la regione del basso Congo fino alla frontiera Portoghese, dice che sulla riva destra dell'Inkisi, gli indigeni le dànno il nome di «Kikwambanga». La zecca, e conseguentemente la malattia da essa derivata, è chiamata dai Suaheli «Pasi o Kupè»: in Uganda «Bibo» o «Ungioro-duda»: nello Zambesi «Karapati». Già Livingstone aveva sentito parlare, tra gli indigeni, di una speciale malattia data da zecche, che egli chiamò «Tik fever». Nella Somalia Italiana le zecche in generale vengono chiamate dagli indigeni «Scillin»; quelle che dàn la febbre vengono denominate «Cut-cudè».

Nabarro per primo, nell'agosto 1903 in Uganda, osservò una spirochete nel sangue umano, ma la sua pubblicazione è posteriore a quella di Ross e Milne. Nel 1904 Ph. Ross e Milne nell'Uganda, e subito dopo, ma indipendentemente, Duttone Todd, nello Stato Libero del Congo, scoprirono l'agente specifico della febbre ricorrente, trasmesso dalle zecche.

Quasi contemporaneamente R. Koch studiava la febbre ricorrente nell'Africa Orientale Tedesca e Wellman ad Angola. Novy e Knapp, Leishman, Cook, Low, Hodges, Manson P. Leboeuf e Gambier, Nuttal, Sambon, Van den Branden e Van Hoof, Grothousen, I. K. Manson e Thornton hanno fatto lunghi studi e ampie ricerche sulla febbre ricorrente africana. Negli ultimi anni i lavori sulle spirochetosi umane nell'Africa Tropicale hanno avuto un ampio sviluppo, specialmente per opera di Leboeuf e Gambier e di Blanchard e Lefrou.

In Somalia pare che non siano state mai fatte ricerche sistematiche. Il dott. P. Croveri, capitano veterinario, nel '914 aveva osservato la spirochete Duttoni, praticando esami microscopici in indigeni affetti da febbre alta, a Merca.

Alcuni medici coloniali (De Persiis-Ruberti) avevano diagnosticato numerosi i casi di febbre ricorrente, basandosi sulla sintomatologia, ma senza la certezza che soltanto l'esame microscopico può dare.

Il dottore Ruberti ci ha riferito che da lungo tempo aveva il sospetto che molte febbri inclassificabili o diagnosticate come di natura malarica fossero delle spirochetosi. Stefanini e Paoli accennano alla diffusione della febbre ricorrente in Somalia.

Il capitano medico Confalone, a Bur-Acaba nel 1920, mentre era in servizio presso un battaglione di ascari eritrei, ci ha riferito che ebbe a notare numerosi casi di febbre alta intermittente resistente al chinino, e probabilmente da annoverare come casi di ricorrente.

Il tenente medico Rodinò a Itala, qualche anno fa, si trovò in mezzo ad una grave epidemia di febbre ricorrente, dalla quale rimase egli stesso colpito; ma, per mancanza di mezzi, non potè studiare ampiamente l'argomento nè praticare un efficace trattamento terapeutico.

Il capitano medico Marinucci, in servizio presso la S. A. I. S., al Villaggio Duca degli Abruzzi, ebbe a notare tra i somali e gli abissini casi di febbre ricorrente, di cui taluni gravi.

Altri medici militari in Colonia avranno certamente osservato la ricorrente, ma noi ignoriamo se hanno pubblicato delle memorie in proposito.

Noi abbiamo constatato la febbre ricorrente in un somalo appena sbarcato dal piroscafo e proveniente da Obbia, in indigeni provenienti dall'Alto e Medio Giuba e da altre località della Colonia.

Non si può esitare ad affermare che la febbre ricorrente in Somalia è endemica con delle poussèes epidemiche, talvolta miti tal'altra gravi, dovute a ragioni varie. Le cause che favoriscono il rapido diffondersi della spirochetosi umana sono da riferire in gran parte a quelle che permettono il rapido diffondersi ed il pullulare dell'ixodide, agente trasmettitore, l'Ornithodoros moubata (capanne sporche e buie, ammassamento di uomini in spazi ristretti, mancanza di igiene personale, ecc.). Non pare che il variare delle stagioni, le precipitazioni atmosferiche, i venti, il caldo, l'umidità, abbiano speciale influenza nell'insorgere e nella diffusione epidemica della ricorrente.

I numerosi casi da noi osservati si sono verificati per la maggior parte nel periodo che va dall'agosto 1922 al marzo 1923, in una stagione di assoluta siccità. Forse si potrebbe pensare che la siccità e il caldo favoriscano la diffusione della malattia, nel senso che gli indigeni dormono più facilmente per terra, in qualunque luogo, e quindi più agevole riesce il contagio. Nei centri popolosi e nei quartieri in cui si addensa la popolazione indigena è più facile constatare i casi di febbre ricorrente. Del resto l'indigeno povero può contrarre l'infezione ovunque, considerando le sciagurate condizioni in cui vive. Ma non sempre l'infezione colpisce i poveri ed i miserabili (Famine fever, degli inglesi) può colpire gli indigeni benestanti, dei santoni, degli scek che passano gran parte della giornata in moschea (ove prosperano le zecche Ornithodoros) dei commercianti arabi e somali che, per i loro traffici, stanno spessissimo tra cammelli, somari e muletti, e sostano con le carovane in siti infestati dalle zecche, degli ascari e graduati che dovrebbero rappresentare l'elemento scelto tra gli indigeni. Talvolta poi, ma fortunatamente con estrema rarità, sono colpiti anche dei bianchi, che abbian trascurato quelle scrupolose norme igieniche che, se osservate, salvaguardano dalla malattia.

I casi da noi osservati e studiati si riferiscono in gran parte ad ascari. L'età ha variato dai 18 ai 30 anni; abbiamo osservato un caso in un indigeno della presunta età di 55 anni. Nelle donne l'abbiamo osservato solo due volte;

non crediamo tuttavia che le donne siano colpite meno degli uomini. Se affluissero in maggior numero agli ambulatori ed all'ospedale se ne potrebbero constatare forse un maggior numero di casi. Ma purtroppo ancora, ad eccezione di casi di malattia gravissima o di assoluta indigenza e ad eccezione delle prostitute, che sono obbligate a venire in ospedale per cura, le donne hanno un certo ritegno a presentarsi dal medico bianco, specialmente se appartengono a cabile cosidette nobili o a famiglie benestanti. Così pure sfuggono alla constatazione del medico moltissimi casi di indigeni borghesi o perchè preferiscono farsi curare dallo stregone o non farsi curare affatto o perchè si recano saltuariamente all'ambulatorio. Noi pensiamo che i casi sporadici di spirochetosi siano più numerosi di quel che si pensi; probabilmente alcune morti in apparenza inesplicabili, dopo una sintomatologia oscura si debbono attribuire a casi gravi, non curati, di febbre ricorrente.

In bambini non abbiamo osservato alcun caso: ma non è possibile che manchino, anzi l'infanzia e l'adolescenza deve essere di certo colpita dalla ricorrente. La relativa immunità o la mitezza degli attacchi di molti indigeni, secondo l'opinione concorde di molti autori, è spiegata da infezioni contratte in giovine età e superate.

Data la straordinaria mortalità infantile in Colonia non è improbabile pensare che anche la ricorrente faccia numerose vittime nell'infanzia.

Noi abbiamo osservato 203 casi di febbre ricorrente in ascari del Regio Corpo di Truppe Coloniali o del Corpo di Polizia, senza alcuna differenza di razza (arabi, abissini, somali, suahili) oltre 14 casi in borghesi. Se si pensa al lungo decorso che assume talvolta la malattia, allo stato di prostrazione fisica e morale che spesso ne consegue, al pericolo di contagio che i portatori di spirocheti sempre rappresentano, ci si convince subito dell'importanza che la malattia può assumere nei riguardi dell'efficienza delle centurie, delle spese che si debbono sopportare per degli ascari, i quali non rendono nulla o poco per settimane e talvolta per mesi o che addirittura debbono venire scartati, dopo poco tempo dal loro arruolamento.

Eziologia. — Poichè le più recenti ricerche hanno dimostrato l'identità delle due spirocheti: Spirochete Duttoni-Novy e Knapp, 1906 agente della febbre ricorrente nell'Africa Occidentale (West African relapsing fever) e Spirochete Rossi-Nuttal 1908, della febbre ricorrente dell'Africa Orientale (East African relapsing fever) non è più il caso di parlare di una speciale spirochetosi umana dell'Africa Orientale ma piuttosto di una spirochete agente della febbre ricorrente nell'Africa Tropicale e subtropicale.

In parecchie centinaia di strisci di sangue noi abbiamo potuto osservare che le spirocheti non differiscono da quelle comunemente descritte e nei libri e nelle riviste di patologia tropicale. Con maggior frequenza abbiamo notato le forme corte (da 16 a 30 micron di lunghezza) e sottili (da 0.25 a 0.30 micron). Anche I. K. Manson e Thornton in un bel lavoro su una epidemia di febbre ricorrente a Dar-el-Salam, su parecchie migliaia di strisci di sangue, avevano notato il predominare delle forme corti e sottili. Il numero delle spire può

essere vario: ma in prevalenza si sono osservate spirocheti con poche spire (tre o quattro) nel 75 % degli strisci, e piuttosto ampie; non di rado c'era appena l'accenno a due o tre spire sì che la spirochete appariva come un esilissimo filo. Ma la caratteristica principale della spirochete Dutton è di assumere figure le più svariate a S, a 8, a circolo perfetto, a nodo semplice, a nodo doppio, a V, a U, a gomitolo. Talvolta l'intreccio di due o tre spirochete fa assumere capricciose figure di due cordoncini annodati con gli estremi liberi, o di nodo di cravatta o di lettera X o Y. Quando poi rimangono coperte in parte da globuli rossi le figure possono apparire ancora più strane. Le forme lunghe, come han notato molti altri, spesso sono dovute a due spirocheti unite per le loro estremità; questo fatto è visibilissimo essendo le estremità delle spirocheti sempre assottigliate ed appuntite. La membrana ondulante descritta da Dutton e Todd, non ci è stato possibile di osservarla in nessun caso. Abbiamo talvolta osservato verso il centro del parassita tratti più intensamente colorati, che corrisponderebbero a la porzione cromatica della S.

Col metodo Fontana-Tribondeau, le spirocheti appaiono più spesse e meno eleganti. A fresco la ricerca ci sembra molto lunga e difficile, data la scarsità delle spirocheti. Anche in preparati colorati la ricerca talvolta è lunga e paziente per la rarità del parassita in circolo (Koch, Ross, Dutton, Todd, ecc.).

Secondo le ricerche di Breinl, pare che nell'uomo la S. passi per due periodi, nel sangue periferico, e negli organi interni (midollo osseo, milza, fegato) ove si incista; la cromatina si divide in tanti granuli, ciascuno dei quali diverrebbe una nuova spirochete. Dutton, Todd, Leishman, Balfour, Fantham, Hindle, sostengono la teoria della riproduzione della S. per mezzo di granuli, e Todd propone di chiamare questo modo di riproduzione «ciclo di Dutton», ma altri autori sostengono che la riduzione in granuli delle spirocheti si avvera tutte le volte che i parassiti si trovano in condizioni sfavorevoli per la loro vita (fenomeno di degenerazione) e i granuli osservati nelle cellule dei tubi malpighiani nulla hanno da fare con le S. (Marchoux ed altri).

PATOGENESI. — L'ixodide trasmettitore della febbre ricorrente nell'Africa Tropicale, come è risaputo, è l'Ornithodoros moubata. Questa zecca, che può assumere delle dimensioni di un fagiolo, quando è ripiena di sangue, è conosciutissima dagli indigeni ed ampiamente diffusa con ogni probabilità in tutta la Somalia. A Mogadiscio nell'ottobre 1922, fra cento zecche raccolte a caso nel campo ascari abbiamo notato che il 98 % erano del genere Ornithodoros; nella vecchia caserma di Polizia l'Ornithodoros era in proporzione del 100 %. La percentuale delle zecche O. tra quelle raccolte a caso in luride capanne di indigeni, nei mercati, nelle moschee ha oscillato dall'85 % al 95 %. In tutti i paesi della costa Somala, specialmente nei quartieri indigeni sporchi l'O. esiste in gran numero. L'abbiamo trovata ad Afgoi, a Gheledi, a Merere e Gesira, a Uanle, a Lugh. Da interrogatori fatti ad indigeni intelligenti abbiamo saputo che esiste anche in altre località non visitate da noi e anche nella Somalia Settentrionale.

Gli indigeni, quantunque siano a conoscenza del male che ne può deri-

vare dalla puntura di quelle specie di zecche, per quello stesso fatalismo o per quella imprevidenza che fa spesso dimenticar loro le elementari precauzioni contro le insidie dei coccodrilli, trascurano di premunirsi contro gli assalti delle zecche. Il modo d'infezione è conosciutissimo dopo gli ampi studi fatti da Ross, Milne, Dutton, Todd. La zecca, succhiando, deposita le deiezioni od il liquido coxale; l'irritazione e le piccole abrasioni che seguono al grattamento facilitano l'ingresso del germe, contenuto negli escrementi. Poichè in generale l'O. succhia il sangue delle persone dormienti può accadere talvolta che l'individuo non si accorga della puntura, pur essendosi grattato. L'Ornithodoros trasmette alla prole il germe, e le uova numerose sono spesso infettanti. Noi abbiamo trovato la spirochete in Ornithodoros raccolti a caso, nel 10 %, servendoci del sistema di raccogliere la gocciolina del liquido sieroso che si ottiene spezzando una zampa dell'ixodide, strisciando su un vetrino e colorando col Giemsa o col Fontana-Tribondeau. Secondo Koch, sono infette l'11 % delle zecche raccolte, ma questa cifra può essere aumentata fino a raggiungere il 50 %. I. K. Manson e Thornton a Dar-el-Salam, hanno trovato il 30 % di zecche infette, ma giudicano questa cifra inferiore alla realtà, non avendo avuto la possibilità di fare ricerche più lunghe ed accurate. Abbiamo trovate uova infette in zecche che l'avevano deposto dopo quattro mesi di cattività.

Sintomatologia. — Le nostre osservazioni, come s'è detto avanti, vertono su 217 casi, in gran parte in giovani ascari, e quindi più facili al controllo diretto e sistematico del medico.

Periodo prodromico: e assai difficile poterne stabilire la durata e i sintomi per l'assoluta mancanza di spirito d'autosservazione negli indigeni, per la difficoltà di esprimere chiaramente le sensazioni, per l'ignoranza o le menzogne frequenti degli esaminandi. Non è prudente fare affidamento sull'anamnesi remota o recente ed in generale su quanto raccontano gli indigeni, siano borghesi o ascari. Tuttavia si può dire che spesso manca un periodo prodromico: un ascaro che ha fatto servizio sino la sera avanti senza stanchezze e senza lamentare alcun disturbo coi suoi compagni, improvvisamente nella notte si ammala e viene trasportato la mattina seguente all'ambulatorio militare, dando subito l'impressione al medico militare di un quadro clinico piuttosto grave. Talvolta invece l'ascari si presenta alla visita accusando stanchezza e dolori reumatoidi o cefalea, dicendo che il suo male è causato dall'aria. Altre volte chiede un purgante perchè avverte l'intestino ingombro, oppure richiede del chinino, che, oltre lo specifico per la malaria, rappresenta per l'indigeno la medicina che dovrebbe sanar tutto. Qualche volta accade che un ascari viene accusato di svogliatezza, di «fiacchite» perchè non compie bene il suo servizio da alcuni giorni, accusando disturbi vaghi ed incontrollabili, fino a tanto che l'insorgere della febbre fa veramente credere ad una malattia in atto. Accade anche di notare, alcuni giorni prima che la malattia sia conclamata, uno stato di torpore intellettuale in ascari, che prima erano stati svegli e relativamente intelligenti. Tutti questi fatti, pur avendo in va-

lore relativo, non debbono essere trascurati dal medico, specialmente quando esiste un focolaio epidemico di febbre ricorrente.

I sintomi dominanti e quasi costanti sono: la febbre, la cefalea, i disturbi dell'apparecchio digerente, l'astenia.

Febbre. — La curva termica, nel 60 % dei casi, è così caratteristica che basta gittare lo sguardo su una tabella termografica per far nascere il sospetto che si tratti di ricorrente. Rapida elevazione fino a raggiungere 39°-40° e qualche volta 41°, uno o due giorni di piressia, caduta per crisi. Dopo intervallo, che spesso varia dai 7 ai 10 giorni, altro attacco febbrile, con le medesime modalità del primo, o più attenuato o più grave, ne può insorgere un terzo, un quarto e qualche rara volta si raggiunge il numero di 15 accessi febbrili. Ma in certi casi la febbre sale progressivamente con qualche leggera remissione mattutina o con qualche intermittenza di pochi decimi o di qualche grado, e decresce lentamente, così come è salita. Altre volte assume il tipo della febbre suppurativa, tal'altra assume la curva termica della febbre terzana o della quartana. Si è notato pure un tipo di curva simile a quello della febbre tifoidea o della febbre melitense. Può assumere un decorso cronico: piccole elevazioni termiche con qualche remissione mattutina che durano parecchie settimane. Noi parliamo di quei casi che non hanno subìto ancora l'azione terapeutica specifica; perchè talvolta certe curve capricciose potrebbero essere in dipendenza dei mezzi terapeutici adoperati o di complicazioni varie. Si notano tuttavia delle curve febbrili che non vengono influenzate affatto dai rimedii specifici ed hanno un andamento strano ed inspiegabile. (Vedi le grafiche annesse).

La febbre può insorgere con brivido, talvolta intenso come quello della malaria (15 % dei casi), costringendo l'ammalato a coricarsi e coprirsi, tal'altra invece s'inalza improvvisamente con gran caldo. Altre volte invece la febbre sale lentamente senza produrre disturbi notevoli tranne un po' di cefalea. Questa sarebbe la forma che noi chiameremmo ambulatoria della febbre ricorrente. Spesso cade per crisi, con profusi sudori; ma il sudore può anche mancare. Altre volte cade per lisi. Dopo la caduta della febbre il malato può sentire un senso di euforia ed essere capace, in seconda o terza giornata, di riprendere le sue occupazioni; ma più spesso avverte una profonda astenia che l'obbliga a stare a letto.

L'irregolarità delle curve termografiche in confronto a quelle ordinarie è un fatto che è stato notato da molti autori, oltre che per la febbre ricorrente africana anche per quella europea ed asiatica. Nei nostri casi le curve febbrili atipiche sono state frequenti. In quanto al numero degli accessi non possiamo dare dati precisi in quantochè quasi tutti i nostri malati hanno subìto il trattamento specifico. Riportiamo le seguenti cifre:

Un solo accesso febbrile	N. 31
Due accessi	» 39
Tre accessi	» 48
Quattro accessi	» 22
Cinque o più accessi e curve anormali	» 77

Non abbiamo notato alcun caso di iperpiressia; non ci è sembrato neanche che la mitezza o la gravità della malattia si debba mettere in rapporto con l'altezza dell'accesso febbrile.

Durante il periodo di apiressia, a secondo il numero degli accessi sofferti, l'intensità, la resistenza individuale e le eventuali complicazioni, l'ammalato può sentirsi perfettamente bene, lavorare, mangiare con appetito e credere di essere del tutto guarito, o può anche sentirsi stanco e prostrato, può lamentarsi di dolori vaghi, di disappetenza, di svogliatezza al lavoro. Le ricadute possono essere più miti o più gravi del primo accesso; in generale sono più miti. Ma ciò spesso è in dipendenza del trattamento terapeutico.

Cefalea. — È un sintomo quasi costante: noi l'abbiamo notato nel 95 % dei casi. Varia nell'intensità: talvolta può riuscire insopportabile. Il malato riferisce che sente come se gli schiacciassero il capo o se gli dessero dei colpi nell'interno o come si avesse del fuoco dentro. Due anni fa un sottufficiale ammalato di febbre ricorrente, ebbe a dire a uno di noi che il mal di testa era così terribile che aveva voglia di tirarsi un colpo di pistola.

Qualche ascari è venuto all'ospedale con le traccie dei bottoni di fuoco che si era fatto praticare dallo stregone per debellare la cefalea; questa generalmente è frontale o fronto-parietale, rarissime volte occipitale.

Apparecchio digerente. — Disturbi a carico dell'apparecchio digerente li abbbiamo osservati nel 90 % dei casi. Lingua patinosa ed arida, alito sgradevole, vomito (30 %) specialmente all'inizio dell'accesso febbrile. Sei volte abbiamo notato vomito bilioso. Disappetenza. Stipsi o diarrea. La diarrea è frequente (45 %). Talvolta assume il tipo dissenteriforme; si possono avere da 25 a 30 scariche sanguigne al giorno. In certi casi la diarrea rappresenta, accompagnata da piccole elevazioni termiche, il sintomo dominante della malattia. Si potrebbe quindi parlare di un tipo dissenteriforme da febbre ricorrente. I dolori addominali ed epigastrici non sono molto frequenti.

Milza. — Nel più gran numero dei casi non è ingrandita nè dolente, fatto questo contrario a quanto si legge generalmente nei libri di medicina tropicale, ma già osservato da altri (J. K. Manson e Thornton). Quando il tumore di milza esiste non è mai cospicuo. Ingrossamento di milza l'abbiamo notato nel 20 % dei casi; ma se si pensa alla grande diffusione della malaria in Somalia si deve arguire anche che la splenomegalia in quei casi osservata possa essere dovuta alla malaria cronica, e quindi la cifra percentuale da noi trovata può venire abbassata.

Fegato. — Tranne casi in cui intervengono complicazioni (ittero), o in cui esiste la malaria cronica il fegato pare che non sia stato interessato.

Dolori ai muscoli degli arti o ai lombi o alle articolazioni, vari d'intensità, sono presenti nel 60 % dei casi.

Il polso durante l'accesso febbrile è generalmente piccolo e frequente. Spesso anche nei periodi di apiressia si mantiene frequente.

Il respiro durante il periodo febbrile è generalmente aumentato.

L'astenia è assai frequente anche negli individui di forte costituzione. Frequentissimo un certo stato stuporoso che dà al malato una speciale fisionomia.

Complicazioni. — Catarro bronchiale nell'8 %, bronco-polmonite 2 %, albuminuria 4 %, ittero 1 %, irite 5 %, epistassi 2 %. Complicazioni meningee gravi: due casi. In uno abbiamo notato: rigidità nucale, Kernig conclamato. iperestesia, delirio, grido o lamento incessante. Liquor lievemente torbido (assenza di spirochete); gran numero di spirochete in circolo.

DIAGNOSI. — Diagnosi certa si fa soltanto con l'esame microscopico del sangue specialmente se preso nel periodo di piressia. Abbiamo trovato la spirochete al primo insorgere della febbre o al secondo attacco nell'85 % dei casi. Nel 10 % abbiamo avuto reperto positivo dopo numerosi esami infruttuosi, al terzo o al quarto attacco febbrile. Nelle curve termiche irregolari e capricciose non siamo riusciti a stabilire l'opportunità del tempo in cui giovi praticare l'esame. Nel 5 % dei casi, malgrado ripetuti e diligenti esami, praticati in giorni diversi e in diverse ore del giorno, abbiamo avuto reperto negativo (tali casi sono guariti soltanto con la cura specifica). Talvolta un esame praticato la mattina, durante uno stato febbrile lieve, 38°-38°.2, dà esito negativo; praticato nel pomeriggio con temperatura 39°-39°.5, dà risultato positivo. Qualche altra volta invece con temperature alte il reperto è stato negativo, e si è trovata per contrario la spirochete negli stati febbrili più bassi. In due casi abbiamo avuto reperti positivi con temperature 37°.1-37°.2 (fatto già notato da Ph. Ross).

Noi abbiamo praticato abitualmente due o tre strisci di sangue per volta e d'ordinario coloriamo col Giemsa (Monti-Pavia). In parecchie centinaia di strisci esaminati ci siamo potuti convincere che il numero delle spirochete è assai scarso; soltanto in 24 casi abbiamo notato abbondanza di spirochete (tre o quattro per ogni campo). D'ordinario bisogna osservare lo striscio almeno dieci minuti prima di osservare una spirochete. Prima di poter escludere la presenza della spirochete in circolo occorre fare diversi esami microscopici; noi ne abbiamo praticato fino a 6 per uno stesso malato in periodi differenti. Se si ha la costanza di insistere nell'indagine microscopica si trova la spirochete nel 95 % dei casi. L'abbiamo ricercata due volte in casi a tipo meningeo nel liquido cefalo-rachidiano, ma con esito infruttuoso.

Dell'esame a fresco, allo scopo di potere più rapidamente stabilire la diagnosi, consigliato da qualche autore (Leboeuf e Gambier) come prima indagine, ci siamo serviti poche volte, perchè data la grande rarità delle spirochete, spesso non rappresenta un risparmio di tempo anche per esaminatori molto esercitati, ed anche perchè in 30 minuti con la colorazione Giemsa si ottiene un ottimo preparato. Noi piuttosto abbiamo praticato spesso un primo esame rapido servendoci del metodo Fontana-Tribondeau. Ma nei casi dubbi, nei casi sporadici quando vi è anche il sospetto che si possa trattare di infezione malarica, o quando si vuol tenere conto della formula leucocitaria o dello stato delle emazie, è opportuno colorare col Giemsa o col Leishman.

Talvolta in casi a sintomatologia palustre, inviati allo spedale con diagnosi di malaria, ricercando i parassiti malarici, ci è accaduto di trovare per contro qualche spirochete di Dutton; tre volte ci è capitato il caso contrario.

In 5 casi abbiamo osservato che individui, i quali avevano subìto una intensa cura specifica e non erano più portatori di spirocheti, avevano dei violenti attacchi febbrili. L'esame microscopico ci ha svelato la presenza di schizonti del P. praecox o del Plasmodium vivax. Probabilmente l'infezione spirochetica, con lo stato di diminuzione di resistenza organica che spesso apporta, aveva ridestato una infezione palustre cronica.

Nei pochi casi a reperto ematico costantemente negativo avremmo potuto infettare col sangue del malato animali recettivi (ratto, scimmia, ecc.), ma la somma grande di lavoro ospitaliero ci ha impedito di praticare queste ulteriori ricerche. Nel maggior numero dei casi, come è notissimo, le spirocheti scompaiono dal circolo nel periodo di apiressia, per ricomparire al nuovo attacco febbrile. In un individuo che ebbe cinque recidive con febbre alta, malgrado il trattamento terapeutico, abbiamo costantemente constatato la presenza della spirochete, così pure in un altro con nove attacchi febbrili.

Sulla formula leucocitaria, diligentemente studiata da molti autori, e in questi ultimi tempi specialmente da Suldey, Leboeuf e Gambier, Jouveau Dubreuil, Van den Branden e Van Hoof, non abbiamo potuto fare uno studio sistematico, essendoci mancato il tempo necessario. Nei periodi febbrili abbiamo osservato, quasi nella totalità dei casi, una grande diminuzione o la scomparsa degli eosinofili; durante l'accesso aumento dei leucociti neutrofili e ipolifocitosi. Talvolta abbiamo osservato un aumento dei grandi mononucleari nel periodo febbrile. Suldey, che ha praticato parecchi esami sistematici, giunge alla conclusione che il variare della formula leucocitaria nella febbre ricorrente, a secondo i vari periodi, può essere sufficiente per stabilire la diagnosi, nei casi in cui non si trovi la spirochete. Leboeuf e Gambier dànno soltanto valore diagnostico alla ipoeosinofilia ed anaeosinofilia.

Nelle emazie la policromatofilia e la poichilocitosi è frequente, specialmente nei casi a numerose recidive o a decorso lento.

In mancanza di microscopio i sintomi clinici che possono permettere una diagnosi di probabilità sono: la curva termica, la cefalea, i disturbi a carico dell'apparecchio digerente, i dolori reumatoidi, la spossatezza, l'insorgere della medesima sintomatologia in parecchi individui che vivano nei medesimi locali e che tengano il medesimo sistema di vita. Il pullulare di zecche Ornithodoros in siti in cui hanno dormito i malati è del pari un buon indizio; l'assenza di focolai palustri in vicinanza del sito in cui insorge la malattia ha un valore relativo, specialmente per i casi sporadici. La diagnosi differenziale con la malaria, senza l'esame microscopico, specie quando trattasi di casi isolati, può riuscire del tutto impossibile. In tali casi gioverà il criterio della cura «ex iuvantibus». Una febbre, che entro tre giorni di cura chininica intensa, non cede nè ha remissioni, tranne casi eccezionali, si può escludere che sia di natura malarica. Talvolta certe febbri così dette a tipo reumatico o gastroreumatico, non ben classificate ed a curva non ben definita, possono far nascere il sospetto della spirochetosi. Certe forme atipiche di Dengue, senza esantema, potrebbero essere confuse con la ricorrente. Ma il focolaio epidemico in atto ed il decorso ulteriore della malattia toglieranno ogni dubbio. Forme gravi di

febbre ricorrente con irritazione meningea potrebbero essere confuse in primo tempo con la meningite cerebro-spinale, di cui si è avuto qualche caso in Somalia. Talvolta, sempre in mancanza di indagine microscopica, quando trattasi di individui di recente immigrati e non abituati al lavoro sotto il sole tropicale (operai eritrei o ascari reclute provenienti dall'Asmara, ecc.), è da porre la diagnosi differenziale col colpo di sole, al primo accesso febbrile.

Pertanto, quando se ne abbia la possibilità, è necessario in qualunque caso di febbre ai tropici, trattasi di bianchi o di gente di colore, praticare degli esami microscopici di sangue, allo scopo di potere escludere forme parassitarie.

Prognosi. — Abitualmente è buona. La febbre ricorrente in generale, come è noto, non è malattia che dia alta mortalità. Individui di buona costituzione fisica, non sottoposti ad eccessivi strapazzi e curati fin dall'inizio, di regola guariscono. La prognosi è migliore nei somali di buona costituzione fisica anzichè nelle giovani reclute arabe provenienti dallo Yemen, o abissine.

Mortalità. — È stata bassa: tre decessi (ascari) su 217 casi (meno dell'1.5 %), tutti e tre i casi di morte furono causati, oltre che dalla malattia in sè, dalla debolezza di costituzione originaria, da complicazioni e dalla resistenza delle spirocheti agli arsenobenzoli. Un caso a sindrome meningitica grave, un altro con vizio cardiaco, un terzo a tipo tifoideo grave (decesso in quarta giornata) la febbre cadeva poche ore prima o qualche giorno prima della morte, si aggravavano i sintomi generali, il polso diventava piccolissimo e frequente, il respiro superficiale, si notava ipoleucocitosi ed in due casi scomparsa delle spirocheti in circolo. La bassa mortalità da noi avuta è anche spiegata se si pensa che i nostri malati sono stati tutti ospedalizzati, ben nutriti, assistiti e sottoposti a trattamento specifico, e trattenuti in ospedale per un tempo che variava dai 25 ai 35 giorni (in alcuni casi fino a 50 giorni). Rodinò a Itala, in casi non trattati per mancanza di mezzi, notò una mortalità di circa il 9 %. P. Manson, nel suo manuale di patologia esotica, dice che la mortalità media è del 6 %. Talvolta, in condizioni speciali di disagi e nell'impossibilità di assistenza e di cure, la mortalità può raggiungere delle cifre altissime. Dutton e Todd ricordano che di 20 uomini, componenti una carovana, ammalatisi di febbre ricorrente, 10 morirono. Anche Schilling rammenta che se non si hanno cure speciali si può avere una mortalità del 50 %. C. A. Gill, studiando la febbre ricorrente nel Punjab, arriva alla conclusione che nel 1920, durante una vasta epidemia, 26 mila individui rimasero vittime del morbo. Jouveau-Dubreuil, al Setchouen (Cina occidentale), su 89 malati non trattati, notò una mortalità del 13.37 %, e parla di cifre altissime di mortalità, nel Tonchino di 42-60-69 %, in indigeni abbandonati a sè stessi. Pur sapendo che la febbre ricorrente può guarire senza nessuna cura nè assistenza, noi pensiamo che in Somalia, tra la povera gente indigena, priva di qualsiasi concetto elementare di igiene, e specialmente in periodi di carestia, nei quali le difese organiche sono assai diminuite, la febbre ricorrente possa fare parecchie vittime o assumere un andamento clinico ben più grave.

CURA. — Abbiamo adoperato prodotti arsenobenzolici (Neoarsenobenzolo Billon, Neosalvarsan Meister Lucius, Neojacol) e il cianuro di mercurio, sempre per via endovenosa. Tra gli arsenobenzoli noi diamo la preferenza al Neojacol, perchè ha la medesima efficacia degli altri prodotti salvarsanici del commercio, ha un più basso costo e perchè non ci ha dato mai nessun inconveniente (in circa 4,000 iniezioni praticate per sifilide, framboesia, fagedenismi tropicali, febbre ricorrente).

Noi in primo tempo ci siamo attenuti alle dosi basse (30-45 ctgr.), ma avendo visto che le recidive erano frequentissime abbiamo scartato le piccole dosi ed abbiamo iniziato la cura con una iniezione di 60 ctg., ripetendo l'iniezione ogni 5 giorni e aumentando la dose fino a 90 ctgr.

Una sola dose di 30 ctgr. ha dato il 95 % di recidive.

Una sola dose di 45 ctgr. ha dato il 90 % di recidive.

Una dose complessiva di 90 ctgr. ha dato il 35 % di recidive.

Una dose complessiva di 2 gr. o gr. 2.25 il 3 %.

Le piccole dosi influenzano generalmente poco o nulla il decorso della malattia. Dopo una sola iniezione di 30 o di 45 ctgr. si sono avute 2-3 fino a 5 riprese febbrili. La dose complessiva di 90 ctgr. o guarisce la malattia o migliora il decorso. Il numero delle recidive in rapporto alla cura dipende anche dal tempo nel quale si è iniziato il trattamento. È fatto ormai conosciutissimo, malgrado i successi miracolosi riferiti da qualche autore, che gli arsenicali non sempre sono efficaci se non sono somministrati precocemente. Noi abbiamo avuto tre casi di manifesta arsenoresistenza, e con reperto ematico positivo ad ogni attacco febbrile. Una dose di 60 o 75 ctgr., somministrata durante il periodo febbrile, nel 90 % dei casi, fa cadere la temperatura entro le 24 ore. Anche dosi più piccole fan cadere la febbre in un periodo di tempo che va dalle 24 alle 48 ore.

Abbiamo adoperato anche il cianuro di mercurio per via endovenosa, alla dose di 1 ctgr. in 10 cm. cubici di acqua distillata; facciamo un primo periodo di 5 iniezioni in 5 giorni consecutivi, cominciando subito che la diagnosi sia accertata. Dopo 3 giorni di riposo iniziamo un secondo periodo di 3 o 5 iniezioni; talvolta sottoponiamo l'infermo ad un terzo periodo di altre 3 iniezioni, dopo 4 giorni di riposo. I risultati sono stati discreti: il corso della malattia, dopo il primo periodo di iniezioni è generalmente modificato, le recidive sono più miti. Nel 40 % dei casi la cura completa conduce l'infermo a guarigione (in trenta ascari seguiti per circa 3 mesi non si sono notate più recidive). Dopo un primo periodo di 5 iniezioni abbiamo avuto il 70 % di recidive, dopo due periodi di cura il 60 %. Le recidive sono state in numero di una o due. Nei casi in cui il cianuro di mercurio riesce inefficace adoperiamo le dosi alte di Neojacol.

L'associazione del Neojacol col cianuro di Hg ci pare che dia i migliori e più sicuri risultati.

Ad ogni modo crediamo che il cianuro di Hg sia sempre da provare oltre che per i discreti risultati anche per il basso costo in confronto ai prodotti arsenobenzolici, che, adoperati su larga scala, importano delle spese non indifferenti.

L'Atoxil, il cacodilato di sodio, provati in alcuni casi, han dato risultato nullo.

PROFILASSI. — Ha per scopo la distruzione delle zecche o l'allontanamento degli uomini da esse; vari sono i mezzi proposti, per la distruzione delle zecche. A noi pare che qualunque energica misura di pulizia, costantemente eseguita, sia sufficiente a liberare ambienti chiusi e siti scoperti dalle zecche. Attorno alle case o alle capanne o ad un attendamento occorre che il terreno sia liberato dai cespugli, dalle erbe, dalle deiezioni degli animali, che sia ben raso e battuto perchè è noto che l'Ornithodoros ama i luoghi ombrosi e bui e preferisce le fessure ed i piccoli ripari. È necessario starsene lontani dai siti di sosta delle carovane dai mercati di bestiame, dai luridi caffè indigeni. Ma sopratutto quel che importa, specialmente tra la truppa indigena, è di fare in modo che l'ascari dorma almeno ad un metro di altezza dal suolo. I numerosi casi di febbre ricorrente avuti tra gli ascari del Reparto Deposito del Regio Corpo di Truppe Coloniali e del Corpo di Polizia si debbono attribuire in gran parte al fatto che gli ascari dormivano per terra ed all'aperto, facile preda delle zecche pullulanti. Dopo una accurata pulizia e disinfezione ed altre misure profilattiche disposte dalla Direzione di Sanità i casi di ricorrente sono andati sensibilmente diminuendo.

Durante una epidemia sarebbe anche opportuno di isolare gli infermi o i sospetti. Nei bianchi la febbre ricorrente dovrebbe essere evenienza rarissima; si può dire anzi che, tranne qualche caso particolare, il bianco non dovrebbe ammalarsi di ricorrente, perchè non può ignorare tutte quelle misure igieniche che da sole bastano ad eliminare il pericolo dell'infezione.

BIBLIOGRAFIA.

BREINL. Annals of tropical medecine and Parasitology, n. 3, 1907.

BREINL and KINGHORN. *Observations on the animal reactions of the Spirochaeta of the African tick fever. Lancet,* 10 marzo 1906.

BRUMPT. *Précis de parasitologie.* Paris, Masson et C.ie, 1913.

ID. *Les spirochétoses,* in «Nouveau Traité de Médecine». — ROGER-WIDAL-TEISSIER, fasc. IV. *Maladies infectieuses et parassitaires.* Masson et. C.ie, Paris, 1922.

CARTER. *The presence of Spirochaeta Duttoni in the ova of O. Moub.* Annals of Trop. Med., 1907, vol. I, n. 1.

CASTELLANI and CHALMERS. *Manual of tropical medecine.* London, Baillière and Tindall, Cox, 1919.

CHRISTY. *Ornithodoros Moubata and Tick fever in man.* Brit. med. Journ., Sept. 1903.

ID. *Tick fever.* Brit. med. Journ., Dic. 1904.

COOK. *Relapsing fever in Uganda.* Journ. of Trop. Med., Jan. 1904.

DUTTON and TODD. *The nature of human tick fever in the eastern part of the Congo free state.* Memoir XVII. Liverpool, School of Tropical medecine, 1905.

DUTTON J. and TODD. J. *A note on the morphologye of S. D.* The Lancet, vol. I, 1907.

FRAENKEL C. *Ueber die Spirillen der Zeckenfiebers.* Muench. Med. Woch., 1907.

GILL C. A. *Relapsing fever in the Punjab.* Indian Journ. Med. Res., vol. IX, n. 4.

GLASERFELD B. *Rueckfalfieber und Salvarsan.* Deut. Med. Woch., 1919, vol. 45°.

GROTHOUSEN. *Ueber ostafricanisches rueckfallfieber.* Arch. f. Schiffs- und Trop.-Hyg., 1920, vol. 24°, n. 2.

JOUVEAU-DUBREUIL. *Étude clinique sur la fièvre récurrente au Setchouen (Chine Occidentale).* Bulletin de la Société de Path. exotique, gennaio 1920, n. 1.

JOUVEAU-DUBREUIL. *Formule léucocytaire et diminution des éosinophiles dans la fièvre récurrente.* Bull. Soc. Path. exot., 1919, n. 9.

HODGES and ROSS. *Notes on cases of Spirillum fever in Uganda.* Brit. Med. Journal, vol. I, 1905.
LEBOEUF et GAMBIER. *Sur deux cas de spirochétose humaine observés à Brazzaville. La spirochétose humaine et l'Ornit. Moub. dans la Colonie du Moyen Congo.* Bulletin de la Soc. de path. Exot., Tome XI, 1918.
LEBOEUF et GAMBIER. *Symptomatologie, diagnostic et tratément de la spirochétose humaine à Brazzaville.* Ibid., 1919, n. 7.
LEISHMAN. *Preliminary note on Experiments in connection with the trasmission of tick fever.* Journ. of the Royal Army Med. Corps, vol. XII, 1919.
ID. *The mechanism of infection in tick fever and the hereditary trasmission of S. D. in the tick. Transactions.* Soc. of Trop. Med. and Hyg., vol. III, 1910.
LOEWY J. *Ueber Febris recurrens.* Berlin. Klin. Woch., 14 avril 1919.
KERREST-GAMBIER-BOURON. *La fièvre récurrente au Soudan.* Bul. Soc. Path. Exot., 1922, n. 5.
KOCK R. *Vorlaeufige mitteilungen ueber die Ergebnisse eine Forschung reise nach Ost Afrika.* Deut. Med. Woch., vol. XXXI, 1905.
ID. *Ueber Afrikanischen Rekurrens.* Berlin. Klin. Woch., 1906.
MANSON P. *Tropical diseases.* Cassel & Co., London, 1918.
MANSON J. K. & THORNTON. *East Afric. Relapsing fever.* Journ. Roy. Army Med. Corps. 1919, vol. 33.
NABARRO. *Reprts of the Royal Society's Sleeping Sicknesse Commission,* n. 6, 1904.
NICOLLE. CH. et BLAIZOT. *Fièvres récurrentes.* Nouv. Traité de Méd. Roger-Widal-Teissier, fasc. 5, Paris, 1922.
NUTTAL. *Ticks and tick transmitted diseases.* Lancet, 1904, vol. II.
PLAUT et STEINER. Deut. Med. Woch., oct. 1920, vol. 46.
PEYRE. *L'administration intraveneuse du Cacodylate de Soude dans la fièvre récurrente.* Presse Méd., 1919, vol. 27.
ROSS and MILNE. *Tick fever.* Brit. Med. Journ., vol. 2, 1904.
RODINÒ. *Un'epidemia di febbre ricorrente ad Itala nella Somalia Italiana.* Giornale di medicina militare, 1922, fasc. 2°.
SCHILLING. *In Menses Handbuch der tropenkrankheiten.* Leipzig, 1914.
SULDEY. *Evolution de la formule leucocytaire et altérations sanguines dans la fièvre récurrente.* Bull. Soc. path. Exot., 1920, n. 1.
TODD JO. *The granules of Spirochaeta D.* Bull. Path. Exot., 1919, n. 9.
TODD I. L. *Tiques et spirochetose dans le bassin du Congo.* Bull. Soc. Path., vol. 12, 1919.
VAN DEN BRANDEN et VAN HOOF. *Recherches sur la fièvre récurrente Africaine.* Bull. Soc. Path. Exot., 1922, n. 4.
WELLMAN. *Case of relapsing fever with remarks on its occurence in the Tropics and its relations to tickfever.* Journ. of Trop. Med., 1905.
WERNER. *Zur Epidemiologie des Afrikanischen Rekurrens.* Arch. f. Sch- und Trop.-Hyg., 1906.

Mogadiscio, aprile 1923.

IV.

ISTITUTO DI CLINICA PEDIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. G. CARONIA

Sulla presenza di leucolisine nel siero di sangue di bambini affetti da malattie con leucopenia.

Dott. A. RONCHI e L. SABATINI, assistenti volontari.

Il meccanismo patogenetico della comparsa della leucopenia in quelle malattie che si accompagnano con leucopenia è stato oggetto di molteplici ricerche, ma le conclusioni, fino ad ora, non erano che semplici congetture teoretiche. Il Löwit attribuiva ai leucociti stessi la segregazione o la liberazione di

sostanze ad azione leucolitica senza però chiarire il perchè di questa azione autolitica dei leucociti. Lo Schulz sostiene che non si tratta di vera leucopenia ma di una modificata distribuzione dei leucociti nel letto sanguigno. Leber e Limbek pensano a fenomeni di chemiotassi sui leucociti in modo che quando nel sangue vi sono certe sostanze a chemiotassi positiva si ha richiamo di leucociti dai centri di produzione e quando non vi sono o sono ad azione chemiotattica negativa non si ha questo richiamo e quindi leucopenia. Anche Naegeli e Krehl sono di questa opinione.

Il reperto anatomico in alcune di queste malattie, come nella Leishmaniosi, messo bene in evidenza da Pianese, Dionisi, Di Cristina, può spiegare il perchè della leucopenia, con le profonde alterazioni del midollo osseo (atrofia della sostanza midollare). Così pure nel tifo la involuzione del midollo osseo. Però questo rilievo puramente morfologico non spiega la causa della leucopenia iniziale quando le lesioni atrofiche non si sono ancora stabilite.

Maggiore e Sindoni rivolsero le loro ricerche al siero di sangue, mestruo vitale per gli elementi ematici che vi sono contenuti, e riuscirono a dimostrare nel siero di ammalati con leucopenia, una *leucotossina* termolabile e che è prodotta (anche in vitro) dai microrganismi che sostengono il quadro morboso, essendosi riscontrata oltrechè nel siero dei malati anche nell'acqua di condensazione di culture di Leishmania e di tifo. Con questa osservazione è stato portato su un terreno obbiettivo lo studio di tale importante questione ed è reso chiaro il meccanismo patogenetico della leucopenia. Le ricerche sulla presenza delle «leucolisine» furono condotte da Maggiore, Sindoni, Jemma G. in tutte quelle malattie nelle quali o per tutto il decorso od in alcune forme cliniche soltanto si riscontra leucopenia, come nella Leishmaniosi, nel tifo, nella malaria, in alcune forme di sifilide, di dissenteria, di tubercolosi, ecc., riuscendo sempre a dimostrare queste sostanze leucolitiche ogni qualvolta l'esame del sangue fa rilevare leucopenia.

Noi abbiamo voluto ripetere queste ricerche nella malaria, nella eredolue, nel tifo, nella porpora, in alcune forme di anemia, nella scarlattina, nel morbillo. I risultati che abbiamo ottenuto confermano pienamente la presenza delle leucolisine ogniqualvolta abbiamo riscontrato leucopenia e assenza di queste sostanze quando tale leucopenia mancava, come nella scarlattina, e in due casi di anemia con splenomegalia.

Per la tecnica ci siamo serviti del metodo usato da Maggiore e Sindoni: si è estratto qualche cmc. di sangue da una vena del braccio di un bambino sano, si è lavato tre volte con soluzione fisiologica. ed ottenuta la parte corpuscolata si è diluita con altrettanta soluzione fisiologica. Questa emulsione si è divisa in parti uguali in quattro provettine (circa 1/2 cc.) e si è aggiunto alla prima provetta un numero di goccie determinato di siero attivo del sangue del malato in esame, nella seconda provetta un ugual numero di goccie dello stesso siero inattivato per 1/2 ora a 55° C°., nella terza provetta siero di sangue di un bambino sano, nella quarta lo stesso numero di goccie di soluzione fisiologica.

Il sangue per la ricerca delle leucolisine veniva prelevato ai bambini durante il digiuno per evitare la influenza di azioni leucopeniche digestive.

Tappate ermeticamente le provettine, venivano messe alla stufa a 37°, per un'ora, quindi procedevamo alla conta dei globuli bianchi, usando del contaglobuli Thoma-Zeiss, facendo diverse conte per evitare possibili errori. Abbiamo pure provato se aggiungendo siero fresco di cavia alla provetta contenente il siero di sangue inattivato del malato, si avverasse la lisi dei globuli bianchi, ma il risultato fu sempre negativo. Ciò dimostra che questa leucotossina non deve essere della categoria degli ambocettori, quale è, per esempio, l'emolisina che si ottiene dal siero di sangue di animali ai quali si sia ripetutamente iniettato globuli rossi di una specie diversa.

Per i casi di tifo abbiamo anche aggiunto alla emulsione di corpuscoli ematici una piccola quantità di acqua di condensazione di culture di tifo ed abbiamo riscontrato una leucolisi anche più intensa che col siero di sangue attivo del malato.

CASO I. — *Malaria.*

Giovanna V., di anni 9. Affetta da terzana primaverile. Esame del sangue: globuli bianchi 6.200 per mmc.

Glob. bian. campione + 20 gocce di sol. fisiol. = glob. bian. 5.900 p. mmc.

Glob. bianchi campione + 20 gocce di siero attivo del malato a digiuno = glob. bian. 3.460 p. mmc. Indice leucolitico 2.400.

Globuli bianchi campione + 20 gocce dello stesso siero inattivato = glob. bian. 5.900 p. mmc.

Globuli bianchi campione + 20 gocce di siero di bambino sano = globuli bianchi 5.900 p. mmc.

CASO II. — *Eredolue* (stigmate distrofiche).

Renata R., di mesi 9. Esame del sangue: globuli bianchi 8.800 per mmc.

Glob. bian. campione + 15 gocce di sol. fisiol. = glob. bian. 6.850 p. mmc.

Glob. bian. campione + 15 gocce di siero attivo del malato a digiuno = glob. bian. 5.775 p. mmc. Ind. leucol. 800.

Glob. bian. campione + 15 gocce dello stesso siero inattivato = glob. bian. 6.800 p. mmc.

Globuli bianchi campione + 15 gocce di siero di bambino sano = globuli bianchi 6.800 p. mmc.

CASO III. — *Tifo.*

Cecilia C., di anni 5. Esame del sangue: glob. bian. 5.100 per mmc.

Glob. bianchi campione + 18 gocce di sol. fisiol. = glob. bian. 7.750 p. mmc.

Glob. bian. campione + 18 gocce di siero attivo del malato digiuno = glob. bianchi 6.900 p. mmc. Ind. leucol. 850.

Glob. bian. campione + 18 gocce dello stesso siero inattivato = glob. bian. 7.750 p. mmc.

Glob. bian. campione + 18 gocce di siero di bambino sano = glob. bianchi 7.750 per mmc.

Glob. bian. campione + 10 gocce di acqua di condensaz. di cultura = glob. bian. 6.200 p. mmc. Ind. leucol. 1.550.

CASO IV. — *Tifo.*

Spartaco C., di anni 8. Esame del sangue: glob. bian. 7.400 per mmc.

Glob. bian. campione + 20 gocce di sol. fisiol. = glob. bian. 6.100 p. mmc.

Glob. bianchi campione + 20 gocce di siero attivo del malato a digiuno = glob. bianchi 5.600 p. mmc. Indice leucolitico 500.

Globuli bianchi campione + 20 gocce dello stesso siero inattivato = glob. bianchi 6.100 p. mmc.

Globuli bianchi campione + 20 gocce di siero di bambino sano = globuli bianchi 6.100 per mmc.

Glob. bian. campione + 10 gocce di acqua di condensaz. di cultura = glob. bianchi 5.550 p. mmc.

CASO V. — *Porpora.*

Angela D. S., di anni 8. Esame del sangue: glob. bian. 6.300 per mmc.

Glob. bian. campione + 15 gocce di sol. fisiol. = glob. bian. 7.200 p. mmc.

Glob. bian. campione + 15 gocce di siero attivo del malato a digiuno = glob. bianchi 6.300 p. mmc. Indice leucolitico 900.

Glob. bian. campione + 15 gocce dello stesso siero inattivato = glob. bianchi 7.200 p. mmc.

Globuli bianchi campione + 15 gocce di siero di bambino sano = globuli bianchi 7.200 p. mmc.

CASO VI. — *Anemia con splenomegalia.*

Renato M., di anni 2. Esame del sangue: glob. bian. 19.200 per mmc.

Glob. bian. campione + 20 gocce di sol. fisiol. = glob. bian. 6.560 p. mmc.

Glob. bianchi campione + 20 gocce di siero attivo del malato a digiuno = glob. bian. 6.560.

Globuli bianchi campione + 20 gocce dello stesso siero inattivato = glob. bianchi 6.560 per mmc.

Globuli bianchi campione + 20 gocce di siero di bambino sano = globuli bianchi 6.560 per mmc.

CASO VII. — *Anemia con splenomegalia.*

Bianca M., di mesi 23. Esame del sangue: glob. bianchi: 23.750 per mmc.

Glob. bian. campione + 20 gocce di sol. fisiol. = glob. bian. 5.800 p. mmc.

Glob. bianchi campione + 20 gocce di siero attivo del malato a digiuno = glob. bianchi 5.800 per mmc.

Globuli bianchi campione + 20 gocce dello stesso siero inattivato = glob. bianchi 5.800 per mmc.

Globuli bianchi campione + 20 gocce di siero di bambino sano = globuli bianchi 5.800 per mmc.

CASO VIII. — *Scarlattina.*

Giulia G., di anni 2. Esame del sangue: glob. bian. 24.800 per mmc.

Glob. bian. campione + 15 gocce di sol. fisiol. = glob. bian. 6.920 p. mmc.

Glob. bian. campione + 15 gocce di siero attivo del malato a digiuno = glob. bianchi 6.920 per mmc.

Glob. bian. campione + 15 gocce dello stesso siero inattivato = glob. bianchi 6.920 per mmc.

Globuli bianchi campione + 15 gocce di siero di bambino sano = globuli bianchi 6.920 per mmc.

CASO IX. — *Scarlattina.*

Giovanna G., di anni 2. Esame del sangue: glob. bian. 14.200 per mmc.

Glob. bian. campione + 20 gocce di sol. fisiol. = glob. bian. 6.860 p. mmc.

Glob. bianchi campione + 20 gocce di siero attivo del malato a digiuno = glob. bian. 6.860 per mmc.

Globuli bianchi campione + 20 gocce dello stesso siero inattivato = glob. bianchi 6.860 per mmc.

Globuli bianchi campione + 20 gocce di siero di bambino sano = globuli bianchi 6.860 per mmc.

CASO X. — *Morbillo.*

Giulio R., di anni 3. Esame del sangue: glob. bian. 6.900 per mmc.
Glob. bian. campione + 20 gocce di sol. fisiol. = glob. bian. 5.300 p. mmc.
Glob. bian. campione + 20 gocce di siero attivo del malato digiuno = glob. bianchi 4.850 per mmc. Indice leucolitico 450.
Globuli bianchi campione + 20 gocce dello stesso siero inattivato = glob. bianchi 5.300 per mmc.
Globuli bianchi campione + 20 gocce di siero di bambino sano = globuli bianchi 5.300 per mmc.

CONCLUSIONI.

1) Nel siero di sangue di bambini affetti da malattie con leucopenia si mette in evidenza la presenza di una sostanza che ha azione litica sui globuli bianchi umani (leucolisina).

2) La «leucolisina» è squisitamente termolabile, venendo distrutta da una temperatura di 55° C°. in mezz'ora.

3) La «leucolisina» agisce sui globuli bianchi umani senza bisogno dell'aggiunta di complemento.

4) La «leucolisina» è probabilmente un prodotto batterico, poichè si può dimostrare anche *in vitro,* nell'acqua di condensazione delle culture dei germi che sostengono le infezioni decorrenti clinicamente con leucopenia.

LETTERATURA.

1. MAGGIORE e SINDONI. *Sostanze leucolitiche nel siero di Leishmaniosi.* La Pediatria, 2, 1917.
2. SINDONI. *Sulla presenza di «leucolisine» nel sangue di ammalati con leucopenia.* La Pediatria, 11, 1918.
3. JEMMA G. *Sul comportamento delle «leucolisine» in alcune malattie infettive dell'infanzia e sulla loro genesi.* La Pediatria, 23, 1920.

Diritti di proprietà riservata. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel* POLICLINICO *o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

Roma, 1923 — Tip. Cartiere Centrali. L. POZZI, ed. *resp.*

Anno XXX Roma, 1° Novembre 1923 Vol. XXX-M (fasc. 11)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
DIRETTA DAL
Prof. VITTORIO ASCOLI
Direttore della R. Clinica Medica di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto *o le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

Istituto di Clinica Medica generale della R. Università di Torino.
Prof. F. Micheli, direttore

Ricerche sull'autoagglutinazione dei globuli rossi nell'uomo.

Dott. Prospero Mino, assistente vol.

La osservazione antica del Landois (1874) che i globuli rossi di coniglio portati nel siero di un altro animale (rana) vanno soggetti ad una riunione in ammassi compatti e poi ad un processo di distruzione costituisce il punto di partenza di una serie estesa di indagini, che hanno condotto alla conoscenza di quel vasto campo della scienza che si riferisce ai fenomeni dell'emoagglutinazione e dell'emolisi. Per quanto l'accordo sull'intima natura di questi fenomeni sia oggi meno completo di quanto fosse qualche tempo addietro, esiste tutta una serie di dati di fatto sui quali si fondano i criteri per la caratterizzazione ed il riconoscimento di tali qualità biologiche.

Nel sangue umano sono contenute determinate sostanze che hanno la proprietà di provocare la riunione in ammassi compatti dei globuli rossi di individui di diversa specie (eteroemoagglutinine) o di altri individui della stessa specie (isoemoagglutinine). Relativamente di poco interesse le eteroagglutinine del sangue umano, presentano invece alta importanza le isoagglutinine, le quali sono state oggetto di indagini numerose ed accurate.

Oltre ai fenomeni universalmente ammessi dell'etero e dell'isoagglutinazione sono state a più riprese da vari autori comunicate osservazioni secondo le quali, portando i globuli rossi di un dato individuo nel proprio siero avviene la formazione di ammassi compatti simili a quelli dell'isoagglutinazione. Esisterebbe cioè il fenomeno dell'autoagglutinazione dei globuli rossi dell'uomo. A differenza però dell'etero- e della isoagglutinazione la autoagglutinazione non rappresenterebbe una proprietà fisiologica del sangue umano, ma sarebbe una proprietà legata a stati morbosi diversi. Anzi alcuni AA. hanno anche creduto di assegnare alla presenza o meno di tale fenomeno un certo valore nella diagnosi differenziale di forme morbose assai prossime (ittero emolitico familiare ed ittero emolitico acquisito).

I risultati non concordi di ricerche più recenti sulla autoagglutinazione e la ripresa dello studio dei fenomeni della stabilità di sospensione dei globuli rossi, insieme allo sviluppo assunto in questi ultimi anni dalle indagini sui colloidi e sulla importanza delle modificazioni fisico-chimiche del sangue nella produzione dei fenomeni di agglutinazione in generale, hanno fatto conoscere l'influenza di fattori finora trascurati ed hanno fornito criteri sotto un certo aspetto più precisi per la determinazione dei fenomeni stessi. Tenendo conto dei quali, vennero intraprese per consiglio del prof. Micheli, al quale mi è grato esprimere i più sentiti ringraziamenti, le seguenti ricerche sulla autoemoagglutinazione nell'uomo.

***

Il problema dell'autoagglutinazione è stato posto in un tempo ormai relativamente lontano, vale a dire oltre il 1900 e molti autori se ne sono interessati, in modo diretto o incidentalmente. Le prime osservazioni di una particolare disposizione dei globuli rossi in ammassi più o meno compatti nel plasma stesso dell'individuo sono state fatte dall'Hayem in alcuni casi di malattie acute (Hayem ha chiamato « sang phlegmasique » tale sangue) dal Roger, dal Davaine, dal Pollender nel sangue carbonchioso, tutti in epoca nella quale tali fenomeni venivano interpretati come dovuti ad un cambiamento nel modo di coagulazione della fibrina e, cosa interessante, alla variata quantità di questa. Analoga interpretazione diede il Landois dei fenomeni da lui osservati di eteroagglutinazione.

In seguito, le ricerche estese e ricche di risultati che ci hanno aperto il largo campo dell'immunologia dimostrarono con Pfeiffer, Bordet, Widal, Buchner, Belfanti e Carbone, Metschnikoff, Ehrlich e Morgenroth, ecc., la indipendenza dei fenomeni di agglutinazione in generale e dell'emoagglutinazione in particolare, dalla coagulazione della fibrina, dandoci la conoscenza di tutta una serie di fenomeni nettamente specifici, riconducibili a reazioni immunitarie tra antigene e anticorpo.

La esatta concordanza dell'isoagglutinazione con fenomeni di tale natura è stata dimostrata dal Landsteiner e successivamente confermata da numerosi autori.

È stato riconosciuto così che la isoagglutinazione è un fenomeno fisiologico legato alla presenza di particolari qualità agglutinabili (agglutinogeni) nei globuli rossi e qualità agglutinanti (agglutinine) nel siero. Si è inoltre messo

in evidenza che nella razza umana esistono due agglutinine α e β e due agglutinogeni *A* e *B* e che la presenza nei globuli rossi di un dato agglutinogeno esclude la presenza nel siero della corrispondente agglutinina e importa invece la presenza dell'altra agglutinina. Perciò tutti gli uomini possono essere distinti nei riguardi delle proprietà agglutinanti ed agglutinabili in 4 gruppi di individui che hanno le stesse qualità, detti gruppi sanguigni. La particolare appartenenza ad un dato gruppo è un fenomeno del tutto indipendente da condizioni morbose, ed è una caratteristica individuale, ereditaria, non modificabile per l'influenza di agenti esterni, costante per tutta la vita.

Le isoagglutinine sono sostanze termostabili, resistenti all'essicamento, rintracciabili coi loro caratteri specifici nelle macchie di sangue anche dopo lungo tempo. Esse agiscono legandosi coi globuli rossi direttamente senza l'intervento di sostanze termolabili (complemento). Secondo la terminologia di Ehrlinch sarebbero quindi ricettori di II ordine.

Quando si osserva una goccia di sangue a fresco oppure quando si sospende una traccia di globuli rossi lavati in una goccia di siero fresco dello stesso individuo si nota che (salvo casi particolari) i globuli assumono la disposizione a pile di monete, si rileva cioè la cosidetta « Rollenbildung » dei tedeschi, o più brevemente l'impilamento dei globuli rossi. Spesso si osservano anche ammassi più o meno grandi e più o meno irregolari, i quali sono costituiti evidentemente dalla riunione di parecchie pile di globuli rossi. Se ad un preparato cosiffatto si aggiunge una piccola quantità di siero isoagglutinante per quei determinati globuli rossi si ottiene la formazione di ammassi compatti, nei quali non è più rilevabile la presenza di pile.

Il fenomeno dell'impilamento è noto da lunghissimo tempo, e, come avremo occasione di rilevare, è stato preso in considerazione anche dai primi autori che si sono occupati dei fenomeni della isoagglutinazione e in modo particolare dell'autoagglutinazione. Ma solamente in questi ultimi tempi è stato indagato più da vicino il meccanismo ed il valore di tale fenomeno.

Ricerche eseguite da L. Lattes allo scopo di determinare le modalità tecniche dell'applicazione pratica dei fenomeni di isoagglutinazione alla risoluzione di quesiti medico-legali hanno fatto rilevare la possibilità che fenomeni di impilamento vengano ad oscurare i risultati di tali esami. Si è visto che usando siero od estratti di macchie non sufficientemente diluiti, senza che intervengano fatti di vera isoagglutinazione, si possono ottenere quadri di riunione di globuli rossi in ammassi compatti, del tutto o quasi simili microscopicamente a quelli dovuti a vera isoagglutinazione. Esiste cioè una pseudoagglutinazione dovuta ad un aumento del normale potere impilante del siero.

Estese osservazioni da noi eseguite (55) su un grande numero di individui hanno allargato la conoscenza sulla natura del fenomeno dell'impilamento mettendone in rilievo la dipendenza diretta da condizioni estremamente variabili dello stato fisico-chimico del sangue e la possibilità di ottenere con modificazioni artificiali di tali condizioni, fenomeni chiari di pseudoagglutinazione. Abbiamo potuto cioè dare o togliere artificialmente ad un siero la proprietà di produrre la riunione dei propri globuli e di quelli (inagglutinabili specificamente) di altri individui in ammassi macroscopicamente e microscopicamente del tutto simili a quelli della vera agglutinazione, ottenendo così una cosiddetta autoagglutinazione in modo artificiale.

Risulta da queste ricerche la necessità di tenere assolutamente distinti i due fenomeni.

Le proprietà isoagglutinanti sono del tutto diverse da quelle che producono la pseudo-agglutinazione. Le prime sono specifiche, dovute alla presenza di agglutinina nel siero e di agglutinogeno nei globuli rossi. Le agglutinine possono essere allontanate dal siero mediante una sufficente quantità di globuli rossi corrispondenti; possono poi essere riottenute da questi globuli rossi digerendoli a caldo in soluzione fisiologica. Gli agglutinogeni possono essere esauriti, vale a dire possono assorbire una data quantità di agglutinina e non di più, si comportano cioè in modo del tutto analogo a quanto avviene nelle reazioni antigene-anticorpo.

Le proprietà che determinano la pseudoagglutinazione, cioè il potere impilante, sono invece indipendenti da qualche cosa che sia paragonabile ad un antigene e ad un anticorpo. Il potere impilante è una proprietà di tutti i sieri verso tutti i globuli, pur con differenze anche rilevanti per globuli di diversi individui, quando il siero venga usato puro o in determinate concentrazioni, cioè in diluizioni non superiori a 1 : 2, 1 : 3. Non è possibile privare un siero del potere impilante trattandolo con successive quantità di globuli rossi, e non è possibile trasferire tale proprietà dal siero ad un altro liquido mediante assorbimento e digestione di globuli rossi, come avviene per le proprietà agglutinanti. Il potere impilante presenta modificazioni non costanti in rapporto all'invecchiamento, alla temperatura. Talora scompare a temperatura ambiente e in termostato in pochi giorni, altre volte invece si conserva a lungo. In ghiacciaia si conserva per lo più a lungo, altre volte invece in breve tempo diminuisce fino a scomparire. Scompare o diminuisce fortemente trattando il siero con caolino. Scompare pure con aggiunta di lecitina. L'aggiunta di gomma arabica, di gelatina, di euglobulina aumenta il potere impilante del siero, fino a dare fenomeni di pseudo-agglutinazione. Queste stesse sostanze fanno ricomparire il potere impilante a sieri in cui sia naturalmente scomparso e che ne siano stati artificialmente privati trattandoli con caolino.

Sulla base di queste osservazioni sperimentali rilevando che il potere impilante è strettamente legato a quei fenomeni che determinano l'aumento o la diminuzione della velocità di sedimentazione dei globuli rossi, e tenendo conto delle recenti dimostrazioni sulle cause determinanti di tale fenomeno, abbiamo concluso che il potere impilante deve essere considerato come l'espressione di semplici rapporti fisico-chimici intercorrenti tra globuli rossi e liquido nel quale sono sospesi. L'emoimpilamento a differenza della isoagglutinazione è un fenomeno fisiologico del tutto privo di ogni specificità, ed essenzialmente dipendente dai rapporti di superficie tra globuli rossi e plasma (siero). L'impilamento lieve, forte, la pseudo-agglutinazione o l'assenza di impilamento non sono dovute alla mancanza di una data sostanza specifica, ma sono da considerare esclusivamente come l'espressione della esistenza di determinati rapporti fisico-chimici tra globuli rossi a plasma.

Da questo breve riassunto del problema della emoagglutinazione risultano alcuni fatti i quali appaiono ben fondati sperimentalmente, sui quali ci si può fondare per stabilire che cosa si debba intendere per autoagglutinazione e quali siano i criteri discriminativi da impiegare nella valutazione dei risul-

tati delle indagini fatte precedentemente e di quelli ottenuti nelle nostre ricerche.

Il fenomeno della riunione in ammassi anche compatti, irregolari, grandi di globuli rossi nei quali non siano più visibili microscopicamente formazioni di pile di globuli rossi non è di per sè sufficiente per affermare che si tratti di vera agglutinazione. Fenomeni simili si possono ottenere tutte le volte che per condizioni individuali particolari, oppure per modificazioni artificiali di varia natura si aumenti il potere impilante del siero. La ricerca della agglutinazione vera deve avvenire con metodi, che evitino la concomitanza di fenomeni di pseudoagglutinazione da impilamento, cioè a diluizioni superiori a 1 : 3-1 : 4.

La dimostrazione che un dato fenomeno di riunione di globuli rossi in ammassi sia dovuta a vera agglutinazione è completa solamente quando sia possibile mettere in evidenza una particolare sostanza agglutinante e agglutinabile con la prova dell'assorbimento dell'agglutinina, dell'esaurimento dell'agglutinina e dell'agglutinogeno.

Si potrà cioè affermare che esiste auto agglutinazione quando risultino positive prove, eseguite con globuli e siero dello stesso individuo.

***

Fissate così le linee direttive nelle quali è compreso il problema della auto agglutinazione riesce maggiormente proficuo l'esame dei dati che su tale questione si possono rilevare dalla bibliografia (*).

Ne vanno quindi escluse senz'altro le osservazioni più antiche di Hayem, Roger, Davaine, Pollender che si limitano alla constatazione del fenomeno.

M. Ascoli (1901) ha esaminato individui sani (17) e individui ammalati saggiando una goccia di siero puro o diluito 1 : 5-1 : 10-1 : 20 con una goccia di sospensione di globuli rossi lavati. Egli afferma che dall'esame col siero di 17 individui sani risulta che questo può agglutinare i proprii globuli rossi come quelli di altri individui sani. Il potere agglutinante sarebbe debole, non oltre 1 : 10. A proposito della disposizione dei globuli rossi a pile di monete ritiene che a produrla concorrano due fattori. Da una parte l'azione agglutinante del siero che determina il ravvicinamento dei globuli rossi, dall'altra la forma speciale biconcava dei globuli rossi. Non ha eseguito ricerche che dimostrino trattarsi di vere agglutinine.

Klein (1902) a proposito di alcune ricerche sull'autoagglutinazione negli animali afferma di aver osservato autoagglutinazione in un caso di cirrosi epatica comunicato nel 1890. È interessante rilevare che il fenomeno che il Klein chiama agglutinazione appare dalle affermazioni stesse del Klein essere niente altro che impilamento. Infatti egli ha eseguito le sue ricerche usando miscele di 1 cc. di siero con cc. 0,2 di sospensione di globuli, dunque in condizioni ottime per ottenere impilamento. Non solo: allo scopo di escludere che

(*) Non riportiamo i dati che si riferiscono all'autoagglutinazione negli animali, non solo perchè i risultati sono contradditorii, ma anche per il comportamento particolare che specialmente il coniglio, più volte usato in tali ricerche, presenta nei riguardi dell'agglutinazione dei globuli rossi. (Cfr. ROBERTSON e ROUS, 58-59). Ne trattiamo più largamente altrove. (Cfr. P. MINO. *Sull'autoagglutinazione da trasfusioni ripetute*. Riforma med., 1923).

il trattamento dei globuli rossi con soluzione fisiologica per il lavaggio potesse modificarne le proprietà, ha esaminato il sedimento di globuli rossi che si forma sul fondo della provetta in cui lasciava sierare il sangue, constatando che i globuli sono « agglutinati ».

Ancora più notevole è il modo che lo condusse a constatare la autoagglutinazione nel caso di cirrosi epatica. Volendo eseguire il conteggio dei globuli rossi si accorse che era impossibile ottenere una sospensione uniforme. I globuli rossi non restavano isolati, ma si univano a gruppi, ad agglomerati. È interessante questo fatto perchè corrisponde esattamente a quanto è avvenuto in un caso recentemente osservato da E. Debenedetti nel quale appunto la difficoltà di eseguire il conteggio dei globuli rossi richiamò l'attenzione sulle proprietà autoagglutonanti di tale individuo. Le ricerche istituite da L. Lattes dimostrarono che tale fenomeno era dovuto ad un aumento del potere impilante e non a fenomeni di autoagglutinazione.

Anche il Reitmann fa menzione di una osservazione analoga, in un caso di cirrosi in cui i globuli rossi erano assai vischiosi (klebend) e riuniti ad ammassi di tre-quattro globuli.

Decastello e Sturli (1902) osservano che nella ricerca della isoagglutinazione deve essere tenuto conto della disposizione a rotoli di moneta, non solo, ma rilevano che talora la disposizione degli ammassi di pile è così irregolare da simulare vera agglutinazione.

Biffi, medico dell'Ufficio municipale di Lima, nel 1909 ha intrapreso si può dire per il primo lo studio della autoagglutinazione nell'uomo in modo deciso.

Ricordate le osservazioni degli AA. precedenti il Biffi tratta diffusamente la questione della formazione di ammassi irregolari di globuli rossi nel sangue di un individuo senza intervento di altro sangue o di altro siero, affermando che si tratta di fenomeni appartenenti « al medesimo ordine di fenomeni che oggi sono compresi sotto il nome di emoagglutinazione ». Egli crede di poter affermare che « è indubitato » che si tratta non solo di fenomeni analoghi ma addirittura di fatti identici ». Si tratta in altre parole di una formazione rapida ed abbondante di autoagglutinine nel sangue umano in alcuni speciali stati morbosi.

L'A., che non accenna affatto a gruppi sanguigni, rileva però che vi sono globuli rossi facilmente e fortemente agglutinabili e ritiene che l'agglutinina del sangue sia eguale per tutti i sieri normali e che non si verifichi autoagglutinazione solamente perchè la quantità della agglutinina presente in quel dato sangue è normalmente piccolissima. Però questo potere agglutinante in alcuni stati morbosi, può crescere rapidamente o in modo notevole. Vi sono quindi contemporaneamente in circolo un siero fortemente agglutinante e globuli ben agglutinabili. Se si fa in questo tempo un preparato del sangue, osserveremo il fenomeno dell'autoagglutinazione. Tale fenomeno sarebbe secondo il Biffi del tutto patologico. Vale a dire che non si osserva mai in individui sani, ma solamente in casi di malattia. E precisamente l'avrebbe « visto molto spiccato ma non costantemente nell'accesso febbrile della malaria, nella prima giornata della polmonite franca e nel periodo febbrile della verruga peruviana ». Analogamente a quanto le indagini sul fenomeno dell'agglutinazione avevano

messo in evidenza in quegli anni, il Biffi afferma che l'autoagglutinazione non ha rapporto con la formazione di fibrina e colla coagulazione del sangue, in quanto si ottiene anche con sangue defibrinato, col siero riscaldato a 60 gradi per 1/2 ora e con sangue ossalato.

È interessante rilevare che fin dal 1903 il Biffi si è posto nettamente il quesito sul rapporto esistente tra l'agglutinazione dei globuli rossi e la disposizione a rotoli di monete, mettendo in chiaro il carattere precipuo del fenomeno dell'impilamento, quello cioè della sua scomparsa con la diluizione del siero, e della sua ricomparsa riportando i globuli rossi in siero puro. Ricordata l'opinione di Ascoli M. che il potere agglutinante del siero produce l'avvicinamento delle emazie e la loro adesione a rotolo di moneta, afferma in base alle sue ricerche che « all'impilamento concorre bensì una sostanza agglutinante, ma questa è diversa dalla isoagglutinina che si riscontra nel siero di sangue normale ».

Questo è il risultato di una osservazione sperimentale assai acuta fatta appunto dal Biffi già sin d'allora, che cioè mentre è possibile asportare le proprietà agglutinanti (le vere isoagglutinine) da un siero trattandolo con globuli rossi agglutinabili, non è invece possibile privarlo della sostanza che produce l'impilamento.

La determinazione dell'autoagglutinazione veniva fatta esaminando i globuli rossi che si raccolgono in fondo ad una pipetta nella quale sia stato aspirato il sangue in esame. In casi normali i globuli sono per lo più riuniti a pile che si sciolgono mescolandosi con soluzione fisiologica. « In parecchi stati morbosi, e nella malaria in modo speciale si rinvengono molti gruppi di eritrociti fortemente agglutinati; la soluzione fisiologica non li disgiunge, cosicchè è impossibile ottenere in questi casi una sospensione omogenea delle emazie nella soluzione salina ».

A rendere nei concetti del Biffi assicurata la identità della sostanza che produce l'impilamento con una sostanza agglutinante concorre il risultato di altre sue ricerche sperimentali dalle quali risulterebbe che alla produzione dell'impilamento sono necessarie come nell'agglutinazione due componenti di cui uno si trova nel siero e l'altro nei globuli rossi.

Il Biffi ha osservato che sottoponendo una sospensione di globuli rossi in soluzione fisiologica all'azione del formolo (una goccia di formolo per ogni cc. di sospensione) si ottiene una deformazione particolare dei globuli rossi, una specie di leggero accartocciamento, in modo che non possono più combaciare di piatto gli uni cogli altri. I globuli rossi trattati così riportati nel proprio siero non si dispongono più a pile, ma a piccoli gruppetti. Se si prolunga la azione del formolo non si verifica più neanche questo lieve avvicinamento. L'impilamento avviene quindi solo quando concorrono due condizioni. « La presenza di una speciale sostanza agglutinante distinta dalle altre agglutinine del sangue normale e la conservazione perfetta della forma piatta speciale dei globuli stessi ». Abbiamo ritenuto opportuno riportare un po' largamente le interessanti ed acute ricerche del Biffi che si possono ben dire fondamentali nella questione dell'impilamento e della autoagglutinazione, perchè, sebbene più di una interpretazione dei fenomeni osservati abbia ormai solamente valore storico, in esse sono contenute quasi tutte le caratteristiche del fenomeno

dell'impilamento che studi successivi hanno messo in onore, comprese quelle più o meno giustificate nel loro valore causale, se non semeiotico, della influenza della forma dei globuli rossi nell'impilamento, sulle quali recentemente è tornato qualche autore.

Il Capogrossi (1903) che in parecchie precedenti comunicazioni aveva già riferito su alcune ricerche sull'isoagglutinazione nei malarici e nei sani, riunisce in un interessante lavoro le numerose indagini eseguite e gli importanti risultati ottenuti. Egli, analogamente a quanto, come abbiamo visto, ha fatto il Biffi mette a punto assai nettamente il problema dell'autoagglutinazione. Un capitolo del suo lavoro è intitolato precisamente « Rapporti della normale disposizione dei globuli rossi a rotoli di monete con l'iso- e l'autoagglutinazione ».

Capogrossi crede che l'impilamento come hanno affermato Shattock e Ascoli sia un fenomeno di agglutinazione. Però egli ammette una distinzione tra agglutinazione in ammassi, agglutinazione a pile sole e agglutinazione mista, affermando che la « vera agglutinazione » è quella costituita da ammassi irregolari. Quando i globuli rossi si dispongono in sole pile regolari, come accade di solito nel loro siero la diluizione di tal siero a parti uguali con la soluzione fisiologica distrugge (nell'uomo) ogni agglomerazione di eritrociti, che restano uniformemente emulsionati nel siero diluito: mentre invece l'agglutinazione in ammassi irregolari o mista resiste sempre alle diluizioni, talora fortissime. « Si dirà dunque che un siero è agglutinante verso dati globuli quando ne determina anche se diluito una evidente riunione in ammassi. La formazione di pile sole sarà ritenuta come risultato negativo ». Per saggiare tale proprietà evitando di diluire il siero raccomanda di centrifugare globuli rossi in soluzione fisiologica, allontanare completamente il liquido asportandolo con striscie di carta bibula, e aggiungere poi il siero. Una piccola diluizione basta per modificare l'aggruppamento in pile, una diluizione un po' forte lo fa scomparire del tutto. Osserva pure che il siero dal quale sono state allontanate le isoagglutinine conserva sempre il potere di impilare i globuli rossi proprii e quelli di altra provenienza. Conclude quindi che « se esiste nel sangue umano una sostanza che determina la formazione delle pile essa è assolutamente diversa dalla sostanza agglutinante vera ».

Senza seguire il Capogrossi nella discussione in proposito, vale la pena di ricordare le conclusioni: « L'agglutinazione in pile è dunque ben distinta dall'agglutinazione vera. Nell'una e nell'altra interviene l'attrazione molecolare, ma mentre nell'aggruppamento a pile si tratta di un fatto fisico inerente alla primitiva natura dei corpi, siero e corpuscoli, nell'agglutinazione vera il fatto fisico non è che l'ultima conseguenza di fenomeni complessi ».

Capogrossi ricorda inoltre che talora nei comuni preparati di sangue a fresco i globuli rossi invece di disporsi in pile regolari si accumulano in ammassi informi (nei quali è poco o punto riconoscibile la disposizione a pile). L'A. ricorda, per confutarla, l'opinione di Hayem che tale fenomeno sia dipendente dalla coagulazione e riferendosi alla frequenza di tale fenomeno nei casi in cui vi fu disfacimento globulare ritiene che si possa trattare di autoagglutinazione, per produzione di autoagglutinine con processo di autoimmunizzazione.

Ma la dimostrazione più importante data dal Capogrossi è quella che la diluizione anche lieve del siero gli toglie le proprietà autoagglutinanti. Per questo motivo non ha potuto procedere all'assorbimento elettivo delle agglutinine col metodo di Ehrlich. Nei casi di autoagglutinazione da lui osservati non si è mai verificato di non poter ottenere una sospensione omogena dei globuli autoagglutinati diluendoli con soluzione fisiologica, come invece aveva affermato il Biffi.

Circa il meccanismo di produzione di tale fenomeno il Capogrossi considera oltre alla «probabile presenza di una sostanza autoagglutinante» anche l'influenza della alterazione della forma a dischi biconcavi degli eritrociti, per cui i globuli rossi invece di affrontarsi regolarmente formando pile di monete vengono ad aderire fra loro in modo irregolare formando ammassi informi, tanto più che globuli rossi normali sottoposti a strapazzi meccanici possono agglomerarsi in ammassi irregolari nel loro stesso siero che prima li agglutinava in pile.

Appare dunque dal lavoro del Capogrossi non solo la chiara differenziazione della vera agglutinazione dal fenomeno dell'emo-impilamento, ma ancora la constatazione dell'esistenza di fenomeni di pseudoagglutinazione dovuti alla riunione in ammassi, nei quali non siano più visibili pile di globuli rossi, e che però scompaiono colla diluizione del siero.

Rubino (1909) ricercando i fenomeni di autoagglutinazione nel plasma ottenuto raccogliendo il sangue in tubi paraffinati, centrifugando e procedendo alla prova macroscopica in vetrini paraffinati, avrebbe trovato su «moltissime indagini negli ammalati» un solo individuo che presentava autoagglutinazione e precisamente un convalescente di polmonite lobare. Non ha eseguito ricerche atte a dimostrare la presenza di vere autoagglutinine.

Il Dudgeon (1908-1909) studiando in condizioni normali e morbose le proprietà agglutinanti del sangue umano rileva che non si trova mai vera autoagglutinazione. Vi può essere talora in casi patologici agglutinazione delle pile dei globuli rossi «ma le zolle di pile non sono uguali alla vera agglutinazione dei globuli rossi».

L. Lattes nelle sue ricerche intese a determinare le cause di errore nell'applicazione medico-legale di questi fenomeni confermò le precedenti osservazioni sulle caratteristiche differenziali fra agglutinazione vera ed impilamento riconducendo il fenomeno della pseudo-agglutinazione ad un semplice aumento del potere impilante del siero.

In un individuo poi il quale presentava tipico il cosiddetto fenomeno dell'autoagglutinazione potè dimostrare che essa non era affatto dovuta alla presenza di autoagglutinine, che non si poterono dimostrare con le ricerche adatte, ma che l'autoagglutinazione era sostanzialmente identica al fenomeno dell'impilamento di cui costituiva una semplice intensificazione. L'autoagglutinazione rientrerebbe quindi secondo Lattes nella pseudoagglutinazione da impilamento.

***

Ancor meno precisato è l'eventuale valore semeiotico di questo fenomeno.

Autoagglutinazione intesa in senso lato, come irregolare ammassamento di globuli rossi, è stata più volte osservata incidentalmente in parecchi stati

morbosi (polmonite, anemia, tubercolosi, sifilide, leucemia, tifo, cancro, infezioni varie, ecc.), ma senza che sia stata mai data la dimostrazione che tale fenomeno fosse nel caso speciale dovuto alla presenza di una vera agglutinina. Nè la presenza o la mancanza di tale fenomeno ha mai assunto per tali forme morbose un significato di qualche importanza clinica.

Nel 1908 Widal, Abrami e Brulè hanno affermato che in quelle forme di ittero emolitico, che vennero classificate come acquisite, il siero di sangue ha la proprietà di agglutinare i proprii globuli rossi. Essi hanno potuto osservare quattro casi di ittero emolitico acquisito e in tutti hanno riscontrato la presenza di tale fenomeno. La ricerca veniva fatta in modo macroscopico, portando in un vetrino da orologio 10 goccie di siero fresco ed una goccia di emazie lavate. L'autoagglutinazione è rimasta costante per tutta la durata della malattia. In una ammalata, che è guarita, è scomparsa insieme alla scomparsa dell'ittero e dell'anemia. Negli altri tre invece, malgrado il miglioramento, è rimasta costante.

Gli AA. citati non hanno riscontrato tale fenomeno in nessun caso di ittero emolitico cosidetto familiare e ritengono pertanto che l'autoagglutinazione debba essere considerata come carattere particolare dell'ittero emolitico acquisito.

Le conferme di osservazioni analoghe da parte di altri autori sono nel complesso assai scarse, e la maggior parte delle comunicazioni di casi di ittero emolitico con i caratteri che Widal riteneva proprii delle forme dette acquisite ricordano l'esito negativo della prova dell'autoagglutinazione.

Le osservazioni successive hanno in massima parte contestato che tale fatto costituisca un carattere costante dell'ittero emolitico acquisito e gli AA. che lo hanno preso in considerazione sono concordi nel considerarne quasi nullo il valore semeiotico (Micheli, Ceconi, Eppinger, Parkes e Weber, ecc.).

Tuttavia, oltre che da parte di autori francesi, sarebbe stato osservato anche da Eppinger una volta su tre casi, da Ceconi (7) una volta su cinque casi e successivamente (7-bis) più volte, ma senza regolarità, da Satta in uno dei tre casi studiati, constatandone la scomparsa circa 90 giorni dopo la splenectomia, da Pisani e da pochi altri.

Alla questione dell'autoagglutinazione nell'uomo si riallacciano inoltre tutta la vasta serie di osservazioni che sono state fatte in questi ultimi anni sulla velocità di sedimentazione dei globuli rossi.

Dopo che il Fahraeus ebbe a constatare che i globuli rossi di donne gravide si separano dal plasma del sangue in modo più rapido che i globuli rossi di donne non gravide, una imponente massa di ricerche fece riconoscere che tale fenomeno non è esclusivo della gravidanza, ma di tutte quelle condizioni morbose, le quali sono capaci di produrre determinate alterazioni nei rapporti del contenuto delle sostanze proteiche del siero e precisamente che spostano i rapporti normali tra globulina e albumina.

Nelle numerose indagini rivolte allo studio di questo fenomeno è stato osservato che l'aumento della velocità di sedimentazione dei globuli è legato alla formazione di ammassi di globuli, i quali cadono più rapidamente a fondo che non i globuli liberi. Perciò è stato detto che la essenza di tale fenomeno è un processo di agglutinazione. E poichè si tratta di fenomeni svolgentisi tra i

globuli rossi e il plasma di uno stesso individuo venne affermato in modo deciso che si tratta di autoagglutinazione.

Tale modo di considerare la velocità di sedimentazione venne senz'altro accettato da tutti gli autori che di tale fenomeno si sono occupati, anzi vi fu persino chi credette di poter prendere il grado della velocità di sedimentazione come indice della emoagglutinazione e di poter applicare alla indagine dei fenomeni di isoagglutinazione i risultati ottenuti con tale metodo di ricerca.

La incompatibilità di una tale procedura è stata da tempo rilevata da noi (53-54), mettendo sperimentalmente in rilievo che le condizioni le quali modificano il potere isoagglutinante sono diverse da quelle che modificano la velocità di sedimentazione, e che i risultati i quali tendevano a dimostrare per es. che i gruppi sanguigni sono facilmente modificabili, che oltre ai quattro noti gruppi sanguigni esiste un V gruppo (costituito da individui il cui siero agglutina i proprii globuli e quelli di tutti gli altri), sono del tutto erronei e dovuti precisamente all'inopportuno metodo di esame adoperato.

Abbiamo pure (55) messo in rilievo che velocità di sedimentazione e fenomeni d'impilamento sono legati da stretti rapporti, risultanti dal fatto che tutte quelle modificazioni del siero naturali o artificiali le quali producono aumento o diminuzione della velocità di sedimentazione dànno contemporaneamente aumento o diminuzione del potere impilante del siero. Perciò i risultati ottenuti con la determinazione della velocità di sedimentazione non possono per ora considerarsi di natura tale da portare dati attendibili nei riguardi dei fenomeni di autoagglutinazione vera nell'uomo.

Opinioni analoghe sono state espresse da Meyer e Ziskoven e più recentemente da L. Lattes.

(*Continua*).

II.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Roma
diretto dal prof. Antonio Dionisi

Contributo allo studio della emoglobinuria nei malarici.

Dott. Ludovico Paterni, assistente vol. dell'Istituto é assistente degli Ospedali.

Dopo i lavori di Bignami e di Bastianelli, che stabilirono i dati principali etiologici dell'emoglobinuria malarica e indirizzarono il pensiero medico verso le più probabili interpretazioni patogenetiche, si sono susseguiti un numero notevolissimo di scritti su tanto interessante quanto oscuro argomento. Molti medici coloniali studiarono la malattia nelle plaghe tropicali, compilarono statistiche numerosissime; durante la guerra furono descritti casi dai medici di quasi tutte le armate belligeranti; furono eseguite ricerche sperimentali secondo l'indirizzo di svariate ipotesi patogenetiche, ma bisogna confessare che ben poco si è progredito rispetto a quanto si sa dai suaccennati lavori, ormai classici, della scuola romana.

Soltanto dal punto di vista della terapia l'impiego della cinconina, preconizzato da V. Ascoli, e dalla sua Scuola, si può dire rappresenti un progresso molto notevole.

Scopo di questa memoria è di riferire sullo studio clinico ed anatomo-patologico di tre casi occorsi nell'ospedale di S. Spirito, durante il mio servizio in quel nosocomio, e di discuterne i risultati insieme alle questioni più importanti sull'argomento secondo il loro stato attuale.

Caso I. — B. G., di anni 26, fabbro, celibe. Nulla nel gentilizio e nell'infanzia; nega affezioni venereo-luetiche. Nell'agosto u. s. lavorando in zona malarica della campagna romana, ammalò con febbri intermittenti che ebbero andamento irregolare. Per quanto è possibile rilevare dai ricordi del paz. si sarebbe trattato di tre accessi febbrili di lunga durata (oltre le 24 ore), con temperature piuttosto elevate, accessi preceduti da brividi e terminati con sudore. Nessuno speciale disturbo ricorda l'infermo, connesso con tali accessi febbrili, ad eccezione del vomito, esclude assolutamente di avere emesso urine nere. Come cura di tali attacchi febbrili, non prese affatto chinino, nè chinino aveva preso in precedenza come profilassi antimalarica. Successivamente l'operaio sarebbe stato sempre in buona salute.

Questa sera, 24 febbraio, è stato colto senza nessun disturbo prodromico da lievi brividi con dolori diffusi al dorso e agli arti; per questi fenomeni è venuto subito in Ospedale e nella sala-deposito si è accorto di emettere urine nere. Ricoverato in corsia il paz. accusa dolori diffusi al dorso e specialmente ai lombi, senso di debolezza generale intensa, una certa ambascia di respiro, ha vomitato due volte sostanze alimentare ingerite a pranzo, miste a liquido giallastro.

Esame obbiettivo. — Condizioni generali fortemente depresse; stato di nutrizione discreto; colorito della cute pallido, lieve cianosi delle labbra; lieve tinta itterica delle congiuntive, sensorio integro, dispnea in- ed espiratoria con moti superficiali e frequenti, polso molle e frequente (118-120), temp. 39°.4.

Polmoni: Nulla di notevole alla percussione, qualche sibilo diffuso su tutto l'ambito.

Cuore: nei limiti, toni oscuri.

Fegato: appena palpabile sotto l'arcata costale, non ingrandito in alto.

Milza: deborda oltre due dita dall'arcata, dura, in alto settima costola sull'ascellare media.

Apparato linfo-ghiandolare: scarsi noduli gangliari su quasi tutte le stazioni linfatiche di media grandezza, duri, indolenti.

Urine: colorito rosso scurissimo, quasi nero; dalle 18-h alle 6-h, cmc. 500, P. S. 1005. Albumina presente 1.75 ‰; reazione del sangue (guaiaco, benzidina) fortemente positive; esame spetroscopico: strie di assorbimento della ossiemoglobina, e metaemoglobina concentrazione del Cl. 3 ‰; urea 19 ‰; urobilina tracce notevoli; acetone abbondante.

Sedimento: abbondante; detriti granulari di colorito emoglobinico, in gran parte diffusi, in minor parte conglomerati in piccole zolle piatte di forma irregolare; discreta quantità di globuli rossi; discreta quantità di leucociti ben conservati.

Sangue: sia a fresco, che con la colorazione di Romanowski e May Grümwald, assenza di parassiti malarici, non leucociti pigmentati.

Siero discretamente colorato in rosa. Esame spettroscopico: strie di assorbimento della ossiemoglobina; pigmenti biliari presenti.

Globuli rossi 2,900,000. Globuli bianchi 14,000.

Emocoltura in brodo, agar, liquido ascitico negativa, Wassermann negativa.

2° giorno: Condizioni generali fortemente depresse, ittero universale, polso molle e frequente, pressione 78-80 Hg.; respiro superficiale frequente, tendenza al sopore. Vomito biliare frequente, diarrea. Temp. 39°.2-38°.4. Continua nella mattinata l'emissione di urine emoglobinuriche; le urine stesse si vanno facendo scarse, sono perdute in parte con le feci. P. S. intorno a 1008.

Sedimento: Detriti granulari di emoglobina; compaiono cilindri emoglobinici in discreta quantità.

Sangue: negativa la ricerca di parassiti malarici. Il siero si mantiene colorato in rosa.

Globuli rossi 1,300,000. Globuli bianchi 15,600.

Formula leucocitaria. — Neutrofili 56; eosinofili 0; basofili 0; monociti 32; linfociti 12; rarissimi promielociti e mielociti.

Puntura della milza: qualche macrofago con pigmento malarico; assenza di parassiti o di globuli parassitiferi.

Ore 16: le condizioni sono andate ancora peggiorando; il sensorio è fortemente depresso; continuano il vomito e la diarrea; il malato ha sete intensa; la temperatura è caduta a 36°, estremità fredde; dispnea aumentata. Dalle 13 il paz. non ha più urinato; col cateterismo vescicale non si estrae urina.

Ore 20: decesso.

Autopsia. — Ittero universale. Anemia del cervello e meningi.

Polmoni: anemici con scarso secreto bronchiale.

Cuore: flaccido, cavità lievemente dilatate.

Milza: ingrandita; peso: 530; capsula tesa, polpa rossa, follicoli malpighiani, poco visibili.

Fegato: lievemente ingrandito; peso gr. 1720; colorito ocraceo, e in alcuni tratti itterico; superficie liscia, cistifellea ripiena di bile.

Stomaco e intestino tenue: con lieve quantità di bile.

Reni: bene scapsulabili; notevolmente aumentati di volume; piramidi e raggi midollari di colorito rosso-bruno intenso; corticale congesta; in qualche punto glomeruli bene evidenti.

Midollo delle ossa lunghe e delle costole: lieve melanosi.

Esame istologico. — Milza: i seni della polpa contengono pochi globuli rossi leucociti a nucleo polimorfo e qualche volta grossi macrofagi pigmentati; la polpa è infiltrata di emazie, si rinvengono anche macrofagi pigmentati o con frammenti di globuli rossi nel citoplasma. Anche gli elementi del reticolo dei follicoli, contengono pigmento in notevole quantità e residui di globuli rossi, scarsissimo pigmento si trova nelle trabecole. Questi fatti depongono per una malaria abbastanza recente. Non c'è proporzione fra la quantità di globuli rossi che si trova libera nella polpa e la eritrocateresi esercitata dai macrofagi i quali sono in massima parte impegnati nella fagocitosi del pigmento malarico.

Fegato: si rilevano le caratteristiche alterazioni della malaria cronica, unite a quelle di una malaria recente; si rinvengono infatti notevolmente ispessiti gli spazi di Kirnann per neoformazione di connettivo in parte ricco di elementi cellulari fusati, in parte scirrottico. In detti spazi si rinvengono inoltre elementi pigmentati i quali sono in rapporto con una malaria recente. Notevole quantità di pigmento biliare è contenuto in alcuni lobuli; sopratutto nelle trabecole centrali delle cellule epatiche. In alcuni tratti si rinviene anche in esse deposito di emosiderina. Le cellule di Kupfer, aumentate di volume presentano notevole quantità di pigmento malarico. È degno di rilievo il fatto che l'emocromatosi epatica si rinviene principalmente in tratti dove minore è la quantità di pigmento melanico nelle cellule di Kupfer, mentre il pigmento biliare si rinviene anche in lobuli dove non si manifesta l'azione fagocitaria delle cellule di Kupfer. Parrebbe perciò che l'emosiderosi nel fegato, come del resto accade in emoglobinurie di altre etiologie, sia indipendente dalle alterazioni indotte dalla malaria. Non si notano nel fegato nè ectasie di vasi sanguigni, nè di vasi linfatici.

Capsula del fegato: lievemente ispessita.

Rene: nel rene le alterazioni principali si rinvengono nei tubuli contorti di primo ordine e appaiono manifestissime nella *cortex corticis* ove si rinvengono estesissime alterazioni diffuse e che consistono in necrosi dell'epitelio di rivestimento di interi tubuli, oppure di parti di essi. I vasi sanguigni interposti sono sovraripieni di sangue e anche i capillari si presentano iniettati. Nei glomeruli si rileva un aumento di volume negli endoteli di rivestimento delle anse per un processo di capillarite, di modo che un grande numero di anse sono impermeabili alla corrente sanguigna. La capsula è bene evidente, edematosa, in qualche tratto nello spazio interposto alle anse glomerulari si notano detriti cellulari e granuli albuminosi. Nella massima parte però dei glomeruli, è abolito lo spazio tra la capsula e il glomerulo, per il processo di capillarite, per cui il glomerulo è aumentato notevolmente nel suo volume. Nelle anse di

Henle, sia nella porzione larga, che nella porzione stretta, si rilevano numerosi cilindri, costituiti di granuli metaemoglobinici, per cui esse rimangono zaffate, senza alterazioni degli epiteli di rivestimento. Si rinvengono anche tali cilindri caratteristici nei tubuli intercalari e talvolta anche nei tubuli retti delle piramidi del Ferrain, nonchè in quelli della sostanza midollare. Riportando la attenzione sui tubuli contorti, si rileva che gli epiteli necrotici spesso sono impregnati di metaemoglobina.

Cervello: nella sostanza bianca del cervello si rinvengono dei piccoli focolai in cui notasi pigmento giallo in granuli al di fuori delle pareti vasali, in modo da far pensare ad una emorragia perivasale. Si nota una rarefazione dei nuclei della glia.

Midollo osseo: scarsissima melanosi. Attività emopoietica con numerosissimi mielociti eosinofili, numerosi normoblasti e gigantoblasti.

Caso II. — B. D., contadino, celibe, di anni 24. Nulla di notevole nel gentilizio, ha avuto blenorragia, non lues; bevitore moderato di vino; non ha avuto malattie notevoli.

Racconta che nel settembre u. s., cominciò a presentare attacchi febbrili a tipo malarico; fu ricoverato più volte in questo ospedale, ove rimase complessivamente circa tre mesi. Quindi partì per il suo paese, presso Ascoli. Sembra che anche qui abbia avuto qualche accesso irregolare di febbre. Uscito dall'ospedale, ove era stato chininizzato regolarmente, l'infermo prese chinino in genere solo ad ogni ricomparsa della febbre, sospendendone l'uso dopo qualche giorno. In questo periodo soffrì anche di ittero. Con la comparsa dell'ittero non si manifestarono sintomi di speciale gravità; l'infermo assicura che non emise in questa circostanza urine, simili a quelle che emette ora. È tornato a Roma il 15 febbraio u. s. È stato bene fino a ieri; ieri improvvisamente è stato colpito da brividi e da febbre elevata; l'infermo avvertiva grave senso di malessere e di agitazione; poco dopo l'inizio febbrile, si è accorto di emettere urine di colorito rosso scuro; è comparso quindi ittero, vomito biliare ostinato, diarrea. Prima dell'emissione delle urine oscure, si sono manifestati dolori addominali diffusi. La febbre si è mantenuta continua. L'infermo al comparire dell'attacco febbrile, non ha preso chinino.

Esame obbiettivo. — Condizioni generali gravi; stato ansioso, nutrizione buona, cute bruna ed itterica, lingua arida impatinata, arcate dentarie fuliginose, numerose ghiandole nelle regioni latero-cervicali e ascellari. Polso assai molle. Respiro superficiale frequente; temperatura 39°.5.

Polmoni: nulla di notevole.

Cuore: limiti normali, toni conservati, primo impuro alla punta.

Addome: volume normale; trattabile, indolente.

Fegato: limite superiore quinta costola, sull'emiclaveare; il margine inferiore si palpa un dito sotto l'arcata; consistenza non aumentata.

Milza: in alto all'ottava costola sull'ascellare media, il polo inferiore due dita sotto l'arcata nelle inspirazioni; è lievemente aumentata di consistenza.

Urine. — Colorito rosso bruno scuro. P. S. 1012-1014. Albumina 2 ‰; reazione del sangue (guaiaco e benzidina) fortemente positive. Esame spettroscopico: strie di assorbimento della ossiemoglobina e metaemoglobina. Cloro 4.2 ‰; urea 17 ‰; pigmenti biliari assenti. Urobilina presente; acetone presente.

Sedimento: abbondanti granuli emoglobinici, detriti emoglobinici conglomerati in zolle irregolari. Emazie numerose e ammassate.

Sangue: siero colorato da pigmenti biliari (confermati chimicamente).

Globuli rossi 2.100,000. Globuli bianchi 16,400. Valore globulare 0.72.

Formula leucocitaria: neutrofili 52; eos. 0; bas. 0. Grandi mon. 38; linfociti 10; rari promielociti e mielociti.

Emocultura negativa.

Reazione di Wassermann: negativa.

Nei giorni successivi l'ittero si mantiene sempre intenso. La temperatura andò abbassandosi fino a raggiungere l'apiressia, già al terzo giorno di malattia Si ebbero poi delle modiche elevazioni quotidiane, che però non oltrepassarono i 37°.2. Prevalsero invece temperature basse, non però al disotto di 36°.

Le urine andarono progressivamente diminuendo. Si rinvennero cilindri emoglobinici e ancora emazie. Al 6° giorno di malattia, il penultimo giorno di vita, si ebbe anuria completa.

Il vomito intenso nei primi giorni, tanto da impedire la presa di ogni alimento, andò diminuendo. L'ammalato manifestò sempre più la tendenza al sopore. Il decesso avvenne il 7° giorno, in stato di profondo sopore. Azoto residuo nel sangue il giorno precedente il decesso fu di 0.66 ‰.

Autopsia. — Ittero interno universale, scarse emorragie cutanee nella regione superiore del tronco e del collo.

Polmoni: aderenze pleuriche fibrose alla base del polmone destro; enfisema acuto dei polmoni.

Miocardio: flaccido, gr. 290.

Fegato: tumore cronico gr. 1980, colorito itterico, cistifellea, ripiena di bile densa.

Milza: tumefatta, gr. 540; perisplenite fibro-adesiva; polpa rosso intensa; follicoli non visibili.

Reni bene scapsulabili; ingranditi, gr. 470, intensa infiltrazione emoglobinica delle piramidi e parenchimatosi della sostanza corticale.

Midollo diafisario del femore, di colorito rosso.

Esame istologico. — Milza: congestione della polpa, melanosi specialmente perivasale, infiltrazione emorragica dei follicoli che appaiono iperplastici.

Fegato: iniezioni di canalicoli biliari intralobulari; cellule di Kupfer pigmentate da melanina e aumento dei nuclei del connettivo oltre neo-formazione di vasi biliari.

Reni: necrosi dell'epitelio dei tubuli contorti; aumento dei nuclei dell'endotelio dei glomeruli che sono in parte aumentati di volume; l'epitelio della capsula di Bowmann si presenta in alcuni tratti rigonfio. In altri tratti i glomeruli presentano aderenze delle anse colla capsula, in altri tratti la capsula presenta la parete connettivale lievemente ispessita. Cilindri emoglobinici nelle anse di Henle e nei tubuli contorti. Accumuli di granuli emoglobinici, si rinvengono anche nei tubuli retti, in alcuni, le masse di epiteli necrotici colorati di emoglobina sono fusi in grossi blocchi che li zaffano. Non si notano alterazioni diffuse negli interstizi. In alcuni tratti però intorno ai vasi si riscontrano infiltrati linfocitari e anche intorno ai tubuli; tali infiltrati sono a focolaio, come nelle forme così dette di nefrite a focolaio, per quanto poco accentuata appaia l'infiltrazione.

Caso III. — C. B., di anni 11, scolaro. Proviene da una tenuta fuori Porta S. Paolo dove tutta la famiglia ha sofferto di malaria. Nel giugno u. s., il bambino si infettò per la prima volta di malaria e fu ricoverato per tre mesi in un luogo di cura. Ne uscì nell'ottobre in buone condizioni; da allora non ebbe più attacchi febbrili, stette bene fino a 5 giorni fa. Venerdì (3 marzo) incominciò a lamentarsi di dolori addominali senza netta localizzazione. Non ebbe vomito; l'alvo leggermente diarroico, non febbre; dopo due giorni comparve una colorazione itterica delle sclere e della cute; le urine assunsero una tinta oscura simile al caffè; anche le feci furono di colorazione molto oscura. La diarrea aumentò; la diuresi andò diminuendo notevolmente. Si manifestò anche vomito biliare ostinato ripetentesi ad ogni tentativo di alimentazione. Le condizioni generali sono andate rapidamente aggravandosi. Persistono tuttora dolori all'addome. L'infermo non ha presentato rialzi termici tali da richiamare l'attenzione dei famigliari; non fu somministrato chinino. Da ieri il vomito si è calmato.

Esame obbiettivo. — Condizioni generali gravissime. Sensorio ottuso. Raffreddamento delle estremità; cute intensamente pallida ed itterica; non emorragie cutanee, congiuntive itteriche, mucosa labiale pallidissima; lingua arida; polso 120 appena percettibile; respiro superficiale e frequente. Temperatura 36°. Nulla di notevole a carico del sistema ghiandolare.

Polmoni: nulla di notevole.

Cuore: nei limiti normali, toni conservati.

Addome: volume e conformazione normale, nulla di notevole.

Fegato: si palpa all'arcata.

Milza: deborda appena dall'arcata; consistenza lievemente aumentata.

Urine: albumina presente in discreta quantità. Abbondante urobilina.

Sedimento: cilindri emoglobinici numerosi.

Sangue: emazie 810,000; leucociti 24,000.
Formula leucocitaria: neutrofili 47; eos. 0, mon. gr. 27, linf. 22, forme di pass. 4, rari promielociti, non forme premature della serie rossa. Anisocitosi e poichilocitosi.
Decesso: quattro ore dopo l'ingresso in corsia.
Autopsia. — Ittero universale. Anemia intensa del cervello e meningi.
Polmoni: intensamente anemici.
Cuore: degenerazione grassa del miocardio del ventricolo sinistro.
Fegato: modico tumore con melanosi perilobulare.
Milza: tumore cronico con melanosi.
Reni: emoglobinurici in detersione.
Esame istologico. — Milza: melanosi intensa. Seni poveri di sangue; infiltrati emorragici della polpa e dei follicoli. Numerosi macrofagi pigmentati nel lume dei seni. Pigmento ocraceo.
Fegato: pigmentazione diffusa. I capillari sanguigni sono pieni di macrofagi carichi di pigmento bruno, a forma di granuli di varia grandezza; lo stesso pigmento si vede nelle cellule stellate e nelle cellule connettivali del connettivo interlobulare. Pigmentazione ocracea finemente granulosa nelle cellule epatiche, che in alcuni distretti presentano anche degenerazione grassa.
Reni: scarsissimi cilindri di metaemoglobina nei tubuli retti. Nei tubuli contorti epitelio in gran parte necrotico.
Nei glomeruli aumento di nuclei, ma nella massima parte è conservato lo spazio tra glomerulo e capsula di Bowmann.

Casi di emoglobinuria malarica durante la guerra, come è stato accennato in principio, furono osservati in parecchi settori. In quello italiano dell'Isonzo, nonostante, la diffusione della malaria, furono scarsissimi (Monti, Galatà); nell'armata Francese e tedesca si ebbero prevalentemente in soldati provenienti dalle colonie o dal fronte balcanico. Nelle Fiandre e nel Bacino dell'Ypres, col risorgere dell'endemia malarica, si verificarono in gran parte forme lievi di infezione; tra i casi gravi sono menzionate forme ematuriche, ma non emoglobinuria (Renaux, Rattery, Michel).

Questa malattia si verificò invece con maggiore frequenza nei settori balcano-adriatici e, sembra, prevalentemente nell'esercito serbo (una serie di 46 casi a decorso grave, fu comunicata da Parson e Forbers nel 1919); nel sud-est della Bulgaria e nella Grecia fu osservata con minor frequenza; invece nella vecchia Bulgaria e nella Romania, si ebbero soltanto casi isolati (Seyfarth).

Quanto alla stagione, secondo le statistiche di Gaskell in Macedonia il maggior numero di casi si sarebbe verificato nell'autunno-inverno; secondo Dudgeon (Armata inglese della Macedonia) nel marzo-aprile, col primo riscaldarsi del clima; i tre casi da me osservati appartengono al febbraio e marzo e riguardano recidivi che contrassero malaria nell'estate precedente.

Dalle lunghe statistiche di Stephens gli europei sarebbero al massimo soggetti all'emoglobinuria, meno soggetti gli americani, ultimi verrebbero i negri.

Il fattore climatico ha valore molto relativo nel determinismo della malattia; l'importanza dei raffreddamenti è da tutti citata accanto alla speciale frequenza di questa forma morbosa nella malaria tropicale.

Sull'accennata infiuenza dei disturbi gastro-intestinali, Gasbarrini richiama l'attenzione in un caso con precedenti disturbi di enterocolite e indacanuria, anche nel terzo caso descritto nel presente lavoro due giorni prima dell'emoglobinuria si ebbero dolori addominali diffusi con alvo diarroico.

Sulla influenza della dietetica Timpano comunicò una osservazione in cui si ebbe intensa emoglobinuria per ingestione di un grammo di chinino; la sin-

drome si verificò assai meno accentuata sostituendo il regime adottato con un regime vegetariano; scomparve con la prescrizione di dieta lattea, senza più riapparire, non ostante la dose quotidiana di un grammo di chinino.

Rho esprime l'opinione che il fattore dietetico abbia importanza per spiegare nei paesi caldi la maggior frequenza dell'emoglobinuria negli europei rispetto ai negri; i primi si nutrono specialmente di carne, i secondi sono prevalentemente frugivori, ma in favore di tale opinione non esiste che il caso di Timpanò.

Tra i vari fattori descritti nell'etiologia dell'emoglobinuria è interessante anche ricordare l'irradiazione roentgenterapica della milza. In una osservazione di Deutch si trattava di un caso di malaria tropicale con notevole tumore splenico. Dopo un'energica irradiazione della milza eseguita a scopo curativo, si manifestò l'attacco senza che dall'anamnesi prossima risultassero raffreddamenti, sforzi muscolari, ecc., e neppure la chinina.

Nessuna speciale proprietà emolitica fu dimostrata nel siero di questo paziente. Oltre due mesi più tardi una nuova irradiazione determinò una crisi urobilinurica ma non emoglobinuria.

L'azione diretta dei raggi X sulla milza con eventuale modificazione delle sue funzioni emocateretica ed emocatetonica ci renderebbero agevole l'interpretazione del fenomeno, ma la scarsità di queste osservazioni innanzi all'impiego dei raggi X così diffuso odiernamente per la cura della splenomegalia malarica, ci lascia molto incerti.

K. Hintze in base alle sue esperienze sull'influenza della luce rispetto all'azione emolitica dei sali di chinina e in presenza di alcuni derivati dell'emoglobina (ematoforfirina) esprime la possibilità che nell'emoglobinuria malarica si tratti degli effetti riuniti della luce, chinina, e derivati emoglobinici, e che certi dati epidemiologici possano spiegarsi con la diversità dell'energia luminosa in rapporto a correnti aeree, macchie solari, ecc.

Naturalmente non si può dare a questo modo di vedere altro valore che di una questione messa in campo con assai scarsa probabilità di risoluzione.

Per l'azione della chinina importa rilevare che le opinioni di Koch (1898), (esclusivista per la chinina) opinioni che in contrasto con la scuola romana hanno tenuto il campo fino a pochi anni fa in Germania, sono scosse fortemente ormai presso gli stessi medici tedeschi (Ziocisti, Wiener, Ziemann. Plehn).

Dai casi da me descritti è rilevabile un'ulteriore conferma dell'esistenza di forme di emoglobinuria nei malarici indipendenti dal chinino: due di quei pazienti avevano usato di chinina negli attacchi malarici precedenti, ma l'attacco emoglobinurico sopraggiunto in recidive a lunga distanza non era stato preceduto da ulteriori somministrazioni; l'altro poi non aveva mai usato di chinina, nè come profilassi nè come terapia.

Questi tre casi si aggiungono a molti altri citati da svariati autori anche tedeschi che studiarono la malaria e l'emoglobinuria malarica durante la guerra (Ziocisti, Wiener, Ziemann, Gaskell, Seyfarth, Pear, ecc.); di essi, alcuni chiaramente esprimono il parere che al chinino spetti una importanza prettamente secondaria nella emoglobinuria; altri si limitano ad osservare che se esistono casi in cui la sindrome comparve dopo la somministrazione del

chinino e che sono in maggioranza, ne esiste una certa percentualità in cui non si potè invocare l'influenza del farmaco.

Manson afferma con sicurezza che emoglobinurie in soggetti malarici furono descritte prima che fossero note le pratiche terapeutiche con la corteccia di china e che numerosi casi sono stati osservati in soggetti che mai avevano preso chinino. Similmente Hatori, Nakagawa, Joshisawa hanno osservato nell'isola di Formosa casi di emoglobinuria in coloni giapponesi che per timore di questa malattia o per trascuratezza non usarono mai di chinina, pur essendo da tempo malarici.

Ai casi senza influenza chininica dimostrabile, si aggiungono i casi guariti invece con la chinina (Bastianelli, Marchiafava, Rossoni).

Rimane dunque definitivamente assodato che se in molte osservazioni l'influenza del farmaco dinanzi ad un primo attacco e dinanzi al successivo ripetersi degli attacchi è indiscutibile, ne esistono altre in cui tale influenza non può essere ammessa in nessun modo ed altre osservazioni ancora in cui il farmaco agì in senso contrario.

Quantunque in certe statistiche comprese quelle, compilate durante la guerra, i casi di emoglobinuria legati alla chinina figurino come i più numerosi, non può da ciò concludersi che al chinino sia da imputare la sola causa; se si pensi alle rigorose norme di terapia e di profilassi adottate negli eserciti e nelle colonie, si comprende la rarità degli individui malarici lasciati senza chinino.

Per i rapporti fra la somministrazione del farmaco e la insorgenza dell'emoglobinuria le osservazioni potrebbero dividersi in tre ordini:

1) forme in immediato rapporto col chinino;

2) forme in cui manca questo immediato rapporto, ma in cui vi furono precedenti somministrazioni di chinino;

3) casi che non presero mai chinino.

Questi ultimi sono invero piuttosto rari ma esistono indubbiamente.

L'ipotesi di una malattia a sè, determinata da un parassita speciale, ipotesi generata sopratutto dalla singolarità del complesso etiologico ed epidemiologico, ha ripreso ultimamente una certa voga.

Del clamidozoo di Leishmann non rimane che un ricordo storico nell'evoluzione di questo capitolo scientifico; l'idea però di uno speciale agente etiologico, appartenente al genere babesia o piroplasma, in analogia con la febbre emoglobinurica del cavallo, della pecora, del cane, tiene tuttora fondata in alcuni medici specialmente inglesi, l'opinione che con ulteriori conquiste parassitologiche, il quadro dell'emoglobinuria dovrà essere separato nettamente dalla malaria, nello stesso modo con cui ne fu separato il Kalazar.

L'unione con la malaria sarebbe spiegabile nelle regioni tropicali con una coincidenza coendemica; e con questi concetti per Manson risulterebbe facilmente comprensibile il perchè nelle zone tropicali si possono vedere sindromi emoglobinuriche in soggetti che non soffrirono mai di febbri intermittenti.

Le ricerche dei medici specialmente nelle colonie ancora prive di risultati in questo senso, daranno il responso definitivo per i dubbiosi. È necessario per ora attenersi al giudizio dei più, giudicando con molta prudenza e senza lasciarsi troppo trasportare dalle analogie. Per i casi di emoglobinuria, senza

chiari precedenti malarici nelle zone tropicali, è necessario innanzi tutto per ammetterli, la negatività di tutta la serie delle ricerche per l'accertamento malarico; ed una volta ammessi bisogna non dimenticare che l'emoglobinuria corrisponde ad una sindrome generale che incorre con momenti etiologici varii, tra i quali si accumulano e talora si sommano infezioni acute e croniche, intossicazioni, cause fisiche esterne, ecc. Se il fattore malarico può essere escluso in casi singoli, rimangono ad essere valutati tanti altri fattori neppur sempre bene accertabili e accertati, prima di pensare ad una malattia a sè, specie quando la ricerca diretta per altri agenti morbosi, che non siano quelli della malaria, non ha dato finora che risultati negativi.

La maggior parte degli autori moderni, concordemente, dopo più di 20 anni, affermano ciò che affermarono Bignami e Bastianelli nei loro primi studi e che cioè il substrato fondamentale etiologico delle forme emoglobinuriche che in condizioni svariate (infezione in atto o spenta, antica o recente, con o senza chinino, ecc.), occorrono nei malarici, spetta alla malaria e alle modificazioni da essa indotte nell'organismo.

Data però la rarità dell'emoglobinuria rispetto al numero dei malarici specie nei nostri climi è necessario ammettere dei fattori individuali predisponenti che V. Ascoli così ebbe a concepire nel 1904:

« Detta predisposizione si prepara nello sforzo di immunizzazione contro la malaria che l'organismo compie sotto l'influenza della chinina. Questa tendenza consiste nella facilità con cui viene a staccarsi l'emoglobina dalle emazie, quante volte o la schizogenesi febrigena o una certa dose di chinina arrechino nuovo perturbamento nell'organismo. Il malarico è divenuto più o meno ipersensibile ad una delle cause alteranti, a cui è stato per lungo tempo sottoposto. Le stesse cause che preparano la tendenza provocano l'accesso emoglobinurico ».

Con tale concezione si accordano anche oggi le vedute della maggioranza degli autori.

L'emoglobinuria si manifesta in genere in malarici di data non recente: Stephens con le sue statistiche compilate su europei giunti in plaghe tropicali da zone sicuramente non malariche, ritiene che l'emoglobinuria non si manifesti in genere che dopo almeno 6 mesi di soggiorno; Hatori, insieme a Tagani, ecc., seguendo le statistiche di tale malattia nei coloni giapponesi di Formosa, dopo che questa isola passò sotto il dominio del Giappone, viene a conclusioni presso a poco eguali.

L'esercito serbo proveniente dalla madre patria, passò nel settore di Salonicco nel 1916; nell'agosto dello stesso anno gli ospedali già rigurgitavano di malarici, ma il maggior numero di emoglobinurici furono registrati nell'autunno del 1917 e nell'inverno del '18, cioè da uno a due anni e oltre dall'infezione malarica primitiva.

Numerosi casi sono registrati da Stefens e da altri dopo uno-tre anni di soggiorno in luoghi malarici, e perfino qualche caso dopo dieci anni; per contro Hatori e Nakagava, citano osservazioni dei primi mesi e anche del primo mese. I casi da me osservati furono colpiti dalla malattia da 6-8 mesi dal primitivo manifestarsi dell'infezione palustre.

La percentualità delle osservazioni in cui l'esame del sangue è positivo,

per i parassiti malarici, è assai diversa nella letteratura a seconda che si considerano i reperti prima dell'attacco emoglobinurico o durante o dopo di questo. Stephens su oltre 300 casi occorsi in zone tropicali riferisce il 73 % di reperti positivi nel giorno precedente all'attacco; il 45 % nell'attacco e il 23 % nel giorno dopo l'attacco. Hatori, secondo le statistiche di Nakagawa, raccolte nell'Ospedale Civile di Karenko parla dell'85 % di casi positivi, nel giorno prima dell'attacco. Lovellace a Porto Velho nel Brasile, senza distinguere i vari periodi in cui fu praticato l'esame del sangue, trovò una media positiva del 44 al 51.5 %; riferisce inoltre che, se non fu somministrata la chinina i parassiti comparvero quasi sempre nel sangue entro 14 giorni dall'attacco. Nei casi da me studiati, l'esame ripetuto dei preparati di sangue a fresco e colorati, col metodo Romanowski fu costantemente negativo e dei tre paz. due furono osservati solo durante l'attacco; l'altro ad attacco cessato.

Nel caso primo anche la puntura della milza eseguita in vita diede risultato negativo; sia per forme del ciclo pirogeno, che per forme sessuate.

Post mortem l'esame dei visceri fu in tutti e tre i casi parimenti negativo per i parassiti.

Le percentuali così elevate di reperti positivi riferiti da Stephens e da Nakagawa sono molto suggestive in favore della teoria malarica.

I contrari a questa teoria, e specialmente i sostenitori del concetto di emoglobinuria come malattia a sè, obbiettano che nelle località fortemente infettate dalla malaria si trovano con straordinaria frequenza i parassiti nel sangue anche di persone che vivono in apparente buona salute.

A queste obbiezioni si potrebbero opporre i dati di Christophers e Bentley (1908) che in gruppi di osservazioni ripetute in località tropicali malariche, e in individui presi a caso, avrebbero trovato il 10-21 % di reperti positivi con parassiti o pigmento.

Pur senza negare valore a queste percentuali, non credo tuttavia che la suaccennata questione possa essere risolta in base a dati statistici, nè che le stesse percentuali di Christophers e Bentley possano applicarsi a tutti i luoghi di grave endemia.

Stephens in base alle sue cifre sopra riferite è portato a concludere che i parassiti scompaiono rapidamente con la dissoluzione del sangue nell'attacco emoglobinurico, e per l'elevata percentuale di reperti positivi nel giorno che precede la sindrome molti ritengono che questa, almeno nel suo insorgere sia verosimilmente associata ad un attacco malarico vero e proprio.

Alla prima di queste deduzioni si associa anche Plehn. Quanto alla seconda, è noto che l'attacco emoglobinurico può presentarsi durante un accesso malarico e svolgersi a questo coordinatamente, ma che esso sia costantemente o quasi, in intimo legame con un accesso malarico, è molto difficile a decidere. Nella letteratura non ho trovato alcun dettaglio che si riferisca al numero, forma e stadio di sviluppo, nei quali si osservino con la maggior frequenza i parassiti nel giorno precedente la sindrome emoglobinurica.

Le specie di parassiti rinvenuti, appartengono sia alla terzana che alla quartana e alla estiva.

Casi con parassiti terzanari sono citati da Carducci, Capogrossi, Stephens, Deutsch, ecc.; Wiener avrebbe notato questo reperto con straordinaria fre-

quenza. Casi con parassiti quartanari sono pure citati da Carducci, Stephens, Hatori, Nakagawa, ecc. Si avrebbe così in ordine di frequenza innanzi tutto il «praecox», a notevole distanza seguirebbe il «vivax»; il reperto quartanario risulterebbe assai più raro.

Alcuni ritengono anche oggi che soltanto il «praecox», sia in giuoco nell'etiologia della emoglobinuria e, dinanzi ai dati sopra riferiti, muovono le forte obbiezione che, trattandosi di antichi malarici, a noi non risulta se in passato siano stati infetti anche da «praecox».

Dare le prove assolutamente contrarie a tale obbiezione, si comprende, è impossibile; e del resto, in favore di questo modo di vedere sta il fatto che la emoglobinuria è la caratteristica della malaria tropicale, dove dominano le forme gravi.

Però non si può essere autorizzati a sostenere ad ogni costo l'esclusivismo del «praecox» quando l'emoglobinuria non ha nessun carattere di perniciosa e quando tanti reperti del sangue parlano in favore degli altri generi di parassiti, come non si può ritenere che si tratti di una speciale varietà del parassita estivo-autunnale, quando ammettendo l'importanza etiologica anche del terzanario e del quartanario, dovremmo per le stesse ragioni immaginare anche per questi altrettante varietà.

Dai casi da me descritti non si può trarre alcun dato di fatto in proposito; si trattava di tre individui che avevano subito la malaria vari mesi prima, ma nessun dato sicuro sul genere di infezione sofferta.

Un ultimo punto merita ancora di essere considerato nella discussione delle condizioni etiologiche dell'emoglobinuria dei malarici e cioè l'influenza della lues.

Napier nel 1913, per analogia con l'emoglobinuria parossistica pensò al fattore luetico come un probabile anello di congiunzione tra malaria parossistica pensò al fattore luetico come un probabile anello di congiunzione tra malaria ed emolisi. Consiglia di eseguire la Wassermann in tutti i pazienti emoglobinurici e giunge a suggerire cura energica di neosalvarsan nei casi positivi. In 49 casi di Dudgeon, solo due volte la reazione fu positiva; nei casi riportati da me, sempre esito negativo.

L'idea di Napier tendente quasi a riunire l'emoglobinuria malarica con l'emoglobinuria parossistica, non ha basi di fatto, e, del resto non ha avuto neanche notorietà negli ambienti scientifici.

***

Volendo discutere della patogenesi della emoglobinuria, sarebbe necessario addentrarsi in un vero labirinto di idee e di ricerche spesso difficilmente coordinabili fra loro e dalle quali si deve confessare si ricava poco o nulla a profitto della questione che ha attratto l'attenzione di tanti studiosi. Mi limiterò quindi ad esporre in brevi tratti le vedute principali in proposito.

Della concezione di V. Ascoli già riferii trattando dell'etiologia a proposito della predisposizione.

Secondo la teoria del Bignami, si ritiene che i globuli rossi alterati dalla malaria si comportino come globuli estranei all'organismo e come tali siano

capaci di provocare la formazione di sostanze emolitiche, atte a determinare crisi emolitiche in unione ad altre sostanze corrispondenti al complemento, che si presenterebbero nel sangue in rapporto alla chinina o ad altre cause secondarie.

De Raadt esprime opinioni molto simili: ritiene che si tratti di ambocettori contenuti nel sangue che in certi stati di iperproduzione di complemento (chinina — secondo i suoi dati sperimentali —, raffreddamenti, sforzi muscolari, ecc.) determinerebbero l'emolisi rapida ed accentuata.

Ma i dati di fatto forniti dalle ormai classiche ricerche di Celli, Casagrande, Carducci sul potere emolitico del siero furono assolutamente negativi e recentemente Dudgeon (1921) ottenne identici risultati.

H. Ziemann (1918), vede la causa dell'emolisi in una sostanza autoemolitica ad effetto fermentativo, la cui formazione sarebbe causata specialmente dalla chinina.

Ruszniak (1920) dopo aver constatato sperimentalmente l'azione intensificatrice della chinina sull'emolisi da saponina, CO_2, ecc., ritiene probabile che per alterazione di circolo negli organi interni (alterazioni anatomiche della malaria?) l'aumento di CO_2 nel sangue con una adeguata concentrazione di chinino determini la dissoluzione del sangue stesso.

Matko (1918) movendo da esperienze sull'azione antiemolitica delle orine rispetto alla chinina e imputando questa azione ai fosfati, ritiene che l'essenza della emoglobinuria sia nell'alterato ricambio dei fosfati, e istituisce un metodo curativo a base di iniezioni intravenose di soluzione di fosfato sodico. Lo stesso autore cita i buoni effetti di tale terapia, Loewenhardt li conferma in un caso, mentre Ruzniac e De Raadt li negano recisamente.

Plehn (1921) pensa ad uno stato di ipersensibilità creata nell'organismo dall'immissione in circolo ripetuta di albumine di parassiti morti; basterebbe la rinnovata distruzione di pochi parassiti per aversi l'attacco.

Naturalmente anche se si volesse dar valore a questa ipotesi essa non si applicherebbe che alle emoglobinurie malariche ma non alle post-malariche.

Quanto alle idee, invero singolari, di Hintze circa l'azione dell'energia luminosa, se ne parlò in precedenza.

Altre questioni non meno oscure racchiude la fisiopatologia dell'emoglobinuria malarica.

Si ritenne che i prodotti della dissoluzione del sangue (emoglobina, stromi globulari), fossero gli agenti tossici provocatori dei sintomi generali, che caratterizzano la malattia. Le ricerche di Jorke-Barrat e Freund (riferite da Cicalleri) rivolte a saggiare gli effetti sugli animali degli elementi suaccennati, hanno scosso l'attendibilità di questa dottrina.

Sorge piuttosto la domanda se si possa adottare per il quadro generale della emoglobinuria la spiegazione già proposta da Micheli per l'emoglobinuria parossistica cioè di un attacco anafilattico riferibile agli stessi elementi del sistema emolitico, dalla cui unione si genererebbero come fenomeni distinti la emolisi e l'anafilassi.

La sindrome clinica con brivido intenso, ambascia, febbre, artralgie, nausea, vomito, ecc., simile nelle due forme di emoglobinuria, richiama quella dell'attacco d'anafilassi; ma questa sindrome nell'emoglobinuria malarica non

è costante in tutti i suoi elementi. Mi riferisco a questo proposito al caso terzo di questo lavoro, in cui comparvero le urine nere e l'ittero senza che si avvertissero brividi e neanche febbre; casi consimili si possono riscontrare non rari nella letteratura di questa affezione.

Quanto agli altri caratteri della crisi anafilattica, leucopenia, inversione della formula leucocitaria, alterazione nella coagulabilità del sangue, abbassamento di pressione, ecc., alcuni non risultano sistematicamente ricercati, altri sono contradetti (es. leucocitosi costante).

Prima di concludere su tale argomento, occorre attendere i risultati esaurienti di più estese osservazioni in questo senso, dai quali venga dimostrata con maggior numero di prove, l'analogia con l'attacco di anafilassi.

Circa la sede dell'emolisi, anche qui si è ancora molto incerti. Per l'emoglobinuria parossistica a frigore è stato portato in questi ultimi anni largo contributo dalla scuola francese e in Italia dalla scuola di Torino. Datta, in un lavoro del 1920, in base ad una casistica personale, riferisce la teoria plasmatica come la più seguita, ma lo stesso autore conclude con molte riserve, riconoscendo che anche la teoria renale, in parecchi casi non manca di fondamento.

Ancora più difficile è la soluzione dello stesso quesito per l'emoglobinuria malarica; contrariamente infatti alla emoglobinuria parossistica in cui la prova di Donath Landsteiner è assai spesso positiva ed in cui l'emoglobinemia è assai frequente, nella forma malarica le prove per le emolisine nel sangue, compresa quella di Donath Landsteiner (Gasbarrini, Grapff, Müller, Meyer ed Hemnerich) hanno avuto quasi sempre esito negativo e l'emoglobinemia sembra dalla letteratura assai poco frequente (Plehn, Dudgeon). Nei tre casi da me riferiti solo il primo presentò emoglobinemia; e in nessuno, nonostante ripetute ricerche, riuscii ad osservare ombre di globuli rossi.

Poichè dunque, i dati capaci di indirizzare la discussione sulla sede dell'emolisi (emolisine del siero, emoglobinemia, ombre di globuli rossi), differiscono per frequenza nelle due malattie, è per lo meno azzardato, secondo lo stato attuale delle osservazioni, pensare alle stesse probabilità di interpretazione.

È necessario ancora accennare alle ricerche di Murri e di Carducci sul potere emolitico delle urine degli emoglobinurici, che a Carducci diedero risultati nettamente positivi non solo durante l'accesso ma anche 4-5 giorni dopo. Dudgeon nel 1921 confermò tali risultati per le urine, adoperando estratti alcoolici ed acetonici e lo stesso autore, estendendo le sue ricerche anche agli organi emoglobinurici, con estratti ottenuti nello stesso modo (alcool, acetone) riscontrò in questi un elevato potere emolitico che mancherebbe in altre malattie, compresa la malaria acuta.

Quale sia la natura di tali sostanze emolitiche, quali sieno le loro vicende nell'organismo e i loro rapporti coll'emoglobinuria è per ora impossibile decidere; allo stato attuale delle cose basti rilevare la notevole importanza biologica di tali ricerche.

Da ultimo e solo a titolo di completezza, riferirò ancora che Plehn ritiene che l'emolisi nell'emoglobinuria malarica avvenga nel rene secondo alterazioni anatomo-patologiche che nessuno fino ad ora ha confermato: si avrebbe distru-

zione degli epiteli canalicolari e perfino della membrana basale; i vasi sanguigni verrebbero a trovarsi in alterati rapporti rispetto alle cavità residuali dei tubuli (?) per cui le urine ipotoniche verrebbero a mescolarsi al sangue e a dissolvere l'emoglobina (?). La conclusione che può trarsi da questa rapida esposizione e discussione è che gli argomenti della patogenesi e di vari punti di fisiopatologia dell'emoglobinuria nei malarici sono ancora degni di studio; le soluzioni proposte per quanto ingegnose non hanno il conforto di basi di fatto dirette.

***

Per quanto riguarda il reperto ematologico è da rilevare la rapida e abbondante diminuzione delle emazie cui spesso si associa anisocitosi e poichilocitosi; talvolta ancora si osserva sotto il campo del microscopio facile agglutinabilità delle emazie (Dionisi).

Non osservai nei miei casi, compreso quello del bambino di dodici anni, la presenza di forme immature della serie rossa.

Il reperto di emoglobinemia ho già detto in precedenza è considerato dai vari autori come piuttosto raro; è opportuno tuttavia elevare delle riserve a questo proposito.

Innanzi tutto non risulta nei singoli lavori che si sieno costantemente eseguiti i saggi spettroscopici sul plasma, inoltre Dionisi nelle sue ricerche eseguite con tecnica assai scrupolosa e razionale sul sangue durante la febbre malarica trovò frequentemente nell'accesso estivo al lato della ipoglobulia un notevole aumento dell'HC, che riferì ad uno stato di emoglobinemia passeggera.

Dei tre malati emoglobinurici da me osservati (e dei quali soltanto due nel periodo dell'attacco) in uno (caso 1°) si ebbe netta emoglobinemia, desunta sia indirettamente dal rapporto tra HC e globuli rossi, sia direttamente coll'esame spettroscopico.

Più importante a considerarsi è invece la costante leucocitosi e sopratutto la prevalenza dei monociti.

Bastianelli in casi osservati con parassiti nel sangue, trovò leucocitosi ma con prevalenza di polinucleati; un reperto simile cioè a quello delle comuni perniciose. Nei casi del presente lavoro invece con infezione spenta, lo stabilirsi della leucocitosi non condusse ad uno spostamento della formula leucocitaria abituale della malaria.

Per interpretare tale leucocitosi bisogna tener presente per la qualità il fattore malarico e per la quantità non solo le condizioni create dall'anemia secondaria, ma anche lo ispessimento del sangue per le abbondanti perdite di acqua col vomito e diarrea (Kelsch, Dionisi).

***

Un ultimo punto fondamentale è necessario chiarire per rendersi conto del quadro complesso dell'emoglobinuria. Intendo riferirmi alla funzione renale.

La letteratura su questo argomento è, si può dire, quasi negativa; il quadro grave e tumultuoso della malattia, le preoccupazioni della cura, non hanno permesso ricerche particolareggiate in proposito e d'altronde le discussioni etiolo-

giche e patogenetiche hanno fatto lasciare in un certo abbandono tale questione importantissima nella patologia dell'affezione in parola.

I vari autori si sono preoccupati di spiegare l'anuria, contentandosi di imputarla all'ostruzione meccanica per opera dei cilindri; e questo è il solo argomento che si trova svolto nei vari lavori.

Facendo punto di partenza dalle lesioni anatomo-patologiche, è da rilevare che si afferma come alterazione fondamentale del rene emoglobinurico, le alterazioni degenerative (degeneraz. granulare, degeneraz. grassa) e necrostiche delle cellule dell'epitelio dei tubuli, specie dei tubuli contorti di prim'ordine.

Su questo tutti sono d'accordo e il reperto dei casi da me osservati ne costituisce esempi molto chiari.

Quanto alle lesioni glomerulari invece, alcuni autori non ne riscontrarono, altri parlarono soltanto di desquamazione dell'epitelio di rivestimento, congestione del gomitolo vasale, altri infine, e questi sono in minor numero, accennano fugacemente ad aumento del volume del glomerulo ed aumento numerico dei suoi nuclei.

In due casi descritti in questo lavoro e che morirono in stato d'anuria e specialmente nel caso primo, le lesioni glomerulari furono molto spiccate.

FIG. 1 (obb.vo 4 oc.re 6 comp.). - CASO I. — Cilindri emoglobinici nei tuboli contorti (i cilindri appaiono costituiti da granuli emoglobinici). In alcuni tuboli si notano anche alterazioni degli epiteli come rigonfiamento torbido e necrosi. Vasi sanguigni iniettati.

Si trattava di vere glomeruliti intracapillari, con aumento di volume degli endoteli, aumento dei nuclei del contenuto delle anse glomerulari con gravi disturbi di circolo; i glomeruli in certi campi microscopici si vedevano riempire tutto lo spazio della capsula di Bowmann, in certi altri apparivano a queste aderenti.

FIG. 2 (obb.vo 4 oc.re comp.). - CASO I. — Estese necrosi degli epiteli dei tuboli contorti e rigonfiamento torbido. Parziale adesione di un glomerulo alla capsula.

FIG. 3 (obb.vo 4 oc.re 6 comp.). - CASO I. — Necrosi dell'epitelio dei tuboli contorti. Cilindri emoglobinici nelle anse di HENLE e nei tubuli intercalari.

Elementi cellulari aumentati in tutti i glomeruli. Nel glomerulo a sinistra ispessimento della capsula e fusione di essa con la periferia del glomerulo.

FIG. 4 (obb.vo 5 oc.re 4 comp.). - CASO II. — Cilindri emoglobinici nei tuboli contorti con epitelio desquamato. Glomerulo con numerosi elementi cellulari, anse impervie. Epitelio della capsula con rigonfiamento torbido e in parte desquamato e necrotico.

FIG. 5 (obb.vo 5 oc.re 4 comp.). - CASO II. — Cilindri emoglobinici nei tuboli contorti e in qualche tubolo retto. Necrosi estese degli epiteli dei tuboli contorti.

Glomerulo con anse vasali impervie, addensamento degli elementi cellulari del glomerulo e parziale fusione delle anse glomerulari alla parete. Epitelio capsulare notevolmente rigonfio e in alcuni tratti caduto nella capsula di BOWMANN.

FIG. 6 (obb.vo 5 oc.re 4 comp.). - CASO II. — Necrosi dell'epitelio dei tuboli, cilindri emoglobinici nei tuboli intercalari.

Capsula glomerulare con epitelio rigonfio e in parte necrotico. Aumento degli elementi cellulari del glomerulo. Lieve infiltrato parvicellulare negli interstizi tra i tuboli.

FIG. 7 (obb.vo 5 oc.re 4 comp.). - CASO II. — Infiltrazione parvicellulare nel connettivo intertubulare.

Vasi con ricco contenuto di sangue.

Nei conigli trattati con iniezioni endovenose di emoglobina da Yorke, in quelli morti in anuria, l'autore parla di notevole dilatazione di alcuni glomeruli, mentre altri si presentavano rimpiccioliti, come schiacciati ed irriconoscibili.

Si deve dunque ritenere che dall'assenza di alterazioni glomerulari evidenti si possa avere per gradi, congestione più o meno accentuata, desquamazione, fino al reperto più raro di una vera glomerulite.

Nei casi osservati da me l'emocoltura fu negativa; nessun indizio di altri processi infettivi fu riscontrabile a carico degli organi interni sia in vita che nell'autopsia; l'anamnesi fu pure in questo senso negativa. Essendo dunque da escludere che altre cause tossiche o infettive siano state concomitanti all'emoglobinuria o l'abbiano preceduta, le alterazioni glomerulari recenti pei loro caratteri anatomici, devono ritenersi inerenti all'emoglobinuria e svolgentisi parallelamente alle lesioni tubulari.

Scarsissime o assenti alterazioni si trovano riferite nella letteratura a carico degli interstizi anche in quei casi che dopo aver sofferto e superato l'emoglobinuria, morirono a distanza di qualche settimana o qualche mese per altre malattie (Dudgeon) come non si trovano descritte alterazioni a carico delle pareti vasali. In uno dei casi sopra riferiti (caso 2°) fu possibile invece mettere in evidenza una modica infiltrazione interstiziale con distribuzione a focolaio.

La eliminazione di emoglobina avviene sotto forma di soluzione oppure di granuli o frammenti, che insieme ai detriti di cellule epiteliali, degenerate o necrotiche, sono i fattori costituitivi dei cilindri emoglobinici coi vari aspetti di essi, ben descritti da Bignami. Tali cilindri emoglobinurici, contenuti molte volte in prevalenza nei tubuli retti, raggiunsero il massimo grado di quantità nei preparati istologici del caso n. 1 e n. 2 di questo lavoro, casi che morirono in stato di anuria, mentre nell'altro caso, che morì quando l'emoglobinuria era già cessata, e la diuresi si andava ristabilendo, si videro cilindri scarsi nel rene, pur essendo stati riscontrati in gran numero nel sedimento urinario poche ore prima della morte. Questo porterebbe a dimostrare che, cessata l'emoglobinuria, e con l'aumentare della quantità delle urine, dopo un periodo di anuria o di oliguria, il rene tende a detergersi rapidamente.

Tale punto sarà ripreso in seguito parlando dei reperti dell'urina; per ora interessa considerare un altro quesito, cioè quale sia la sede precisa della eliminazione dell'emoglobina.

Quasi tutti gli autori descrivono granuli di emoglobina nell'interno degli epiteli tubulari, detriti di emoglobina e cilindri emoglobinici soltanto nel lume canalicolare o tubulare. Ma esiste qualche osservazione in cui grani emoglobinici furono trovati anche nel lume della capsula di Bowmann; e ricorderò un caso comunicato da Marchand, nella seduta del 12 febbraio 1918 alla Società di Medicina di Lipsia in cui « le capsule di molti glomeruli contenevano masse di emoglobina larghe, di forma semilunare, di colore bruno rossastro, parte coagulate, parte omogenee, mentre i glomeruli stessi non presentavano alcuna alterazione essenziale ».

Se si deve dar valore a questo reperto, che deve considerarsi tuttavia come molto raro, si dovrebbe pensare che anche i glomeruli possono eliminare emoglobina e senza presentare alterazioni degne di nota. Le possibilità allora che

si affacciano alla mente sono due: o il glomerulo elimina insieme ai tubuli la emoglobina i cui detriti vengono spinti in basso nel lume tubulare dalla corrente liquida; oppure il glomerulo, solo per condizioni eccezionali da noi non afferrabili, può coadiuvare il tubulo nell'epurare l'organismo dell'emoglobina libera.

Per quanto la spiegazione dei particolari sia difficile, pure l'idea di togliere la esclusività della secrezione emoglobinica agli epiteli tubulari, si avvicinerebbe ai concetti moderni sulla fisiologia e fisio-patologia dei due apparati glomerulare e tubulare; si tende oggi infatti ad ammettere non più di una divisione di lavoro assoluta dei due sistemi rispetto ai vari costituenti dell'urina, ma una differenza di modalità di uno stesso lavoro: concentrazione e diluizione (Bottazzi, Galeotti, Korany). Analogamente la patologia umana e sperimentale ci insegnano come la grande maggioranza di veleni chimici o batterici non abbiano elettività assoluta per uno dei due sistemi lasciando assolutamente indenne l'altro.

Queste considerazioni ci consigliano una certa prudenza nel propendere per una dottrina troppo esclusivista e ci inducono ad attendere almeno risultati più sicuri di investigazioni scientifiche.

Come conclusione anatomo-patologica volendo renderci conto della posizione occupata dal rene così detto emoglobinurico, rispetto le altre nefropatie, secondo le loro classificazioni più recenti (Müller, Volhard, Faar) si dovrà dire che prevalendo alterazioni degenerative o necrotiche dell'epitelio dei tubuli contorti, il rene emoglobinurico ha caratteristiche molto simili a quelle che configurano il concetto anatomico di nefrosi; e a seconda del prevalere della degenerazione granulare o della necrosi, si potrà meglio ravvicinarlo ad una nefrosi vera al secondo stadio oppure assegnarlo nel novero delle nefrosi così dette speciali (Volhard e Faar).

Le lesioni glomerulari sono spesso di poca entità, non esorbitando dalle scarse lesioni glomerulari rinvenibili in tutte le nefrosi ma in certi casi come in quelli da me descritti possono assumere la forma di vere e proprie glomeruliti, così da poter ravvicinare questi casi alle «forme miste» di nefropatie.

Per quanto riguarda le alterazioni cliniche è necessario subito rilevare in contrapposto al reperto anatomo-patologico (che si ravvicina al tipo della nefrosi) la mancanza degli edemi, segno clinico fondamentale della nefrosi; e la mancanza degli edemi si verifica non solo nei casi rapidamente mortali, ma anche in quelli a decorso protratto più benigno e che terminano in guarigione. La prima idea che sorge per spiegare tale discordanza di fenomeni è quella delle copiose perdite estrarenali, vomito, diarrea, ecc. Nei due casi da me osservati, morti anurici, e specialmente in uno (quello che ebbe decorso più prolungato) il vomito era così intenso da impedire quasi completamente ogni alimentazione e si ripeteva a brevissimi intervalli.

Questa spiegazione ha indubbiamente un grande valore per questi e per molti altri casi, ma non so se valga per tutti. In parecchie osservazioni pubblicate la diarrea o il vomito sono appena accennati dagli autori senza far menzione neanche generica dell'intensità di essi. D'altronde potrebbe anche essere giustificato il sospetto che per le gravi alterazioni della crasi sanguigna l'acqua tenda a rimanere nella massa del sangue senza passare nei tessuti in forma di edema.

Similmente mancò l'aumento della pressione arteriosa nei due casi con alterazioni glomerulari, benchè nessuna speciale conclusione possa trarsi da questo dato negativo per le condizioni gravi di depressione dei pazienti o per lo stato del miocardio *post-mortem*.

L'albuminuria fu scarsa nei casi osservati da me (0.75 ‰-1.50 ‰); cifre del 2 ‰ ed anche superiori si trovano citate da altri autori, ma queste non raggiungono la elevatezza abituale delle comuni nefrosi.

Per l'azoto e i cloruri non potei seguire accuratamente le vicende della loro eliminazione, nè potei calcolare le quantità totali nelle 24 ore, sia perchè gli infermi perdevano urine insieme alle feci, sia per la rapidità con cui si stabilì l'anuria. In campioni singoli, estratti col catetere nei primi due casi, fu discreta la concentrazione dell'azoto, mentre trovai scarsi i cloruri.

Benchè non sia da ascrivere nessuna speciale importanza a questi saggi isolati, pure essi presenterebbero un certo accordo coi reperti di Chabrol e Bernard, i quali trovarono nell'emoglobinuria una dissociazione ureo-clorurica con buona eliminazione della prima e diminuzione notevole dei secondi.

Un tale reperto corrisponderebbe a quanto si verifica nelle nefrosi e la mancanza degli edemi in questi malati, sarebbe ancora una prova che gli edemi stessi non dipendono dalla sola ritensione clorurica.

Un fatto singolare ed importante e rappresentato dalle alterazioni del peso specifico. Mentre per le alterazioni renali, prevalentemente degenerative epiteliali, ci si attenderebbe un aumento notevole della densità, secondo Plehn e Matko il peso specifico sarebbe molto basso, l'urina sarebbe per regola generale ipotonica; e secondo Chabrol e Bernard, l'esame crioscopico darebbe il punto di congelazione spesso molto vicino allo zero. Questa scarsa densità dell'urina che Plehn già mise in evidenza nel 1896, è stata dallo stesso autore confermata in ulteriori osservazioni; essa corrisponderebbe ad una media abituale di 1005, ma potrebbe abbassarsi a 1001.

In soggetti predisposti o in soggetti che avevano avuto precedenti attacchi di emoglobinuria da chinino, sempre secondo Plehn, la somministrazione del farmaco in deboli dosi, se non provocò l'attacco, fu capace di determinare un abbassamento critico del peso specifico delle urine. Questi ultimi rilievi così interessanti, che meriterebbero di essere confermati e più a lungo studiati, richiamano il concetto di Chabrol sulle emoglobinurie larvate. Queste si verificherebbero in individui già precedentemente affetti dalla malattia con crisi di albuminuria, febbre, dissociazione ureo-clorurica senza emoglobina nelle urine.

Nei casi da me riferiti il peso specifico diede anche nei periodi di oliguria i seguenti valori: di 1005-1008 e 1012-1014; essi valori confermerebbero quindi i reperti di Plehn pur non essendo stati costanti i valori, molto bassi, citati da questo autore. Nei casi descritti nel resto della letteratura consultata mancano assai spesso i dati della densità urinaria; in quelli dove si trovano riferiti si hanno 1011-1013 (Rossoni) e in un caso di Bignami e Bastianelli anche 1020.

Come conclusione, senza generalizzare il concetto di un peso specifico molto basso, si deve ritenere, che, nonostante la febbre, la grave distruzione del materiale sanguigno, nonostante la oliguria e le alterazioni renali prevalente-

mente degenerative, il peso specifico tende a mantenersi entro limiti piuttosto bassi, senza raggiungere le cifre abituali elevate della nefrosi.

Circa la causa dell'anuria, la grande maggioranza degli autori si attengono alla teoria del blocco meccanico dei condotti tubulari, per opera dei cilindri (Werner, Barrat, Jork, Nauss, Plehn).

Nessuno può negare che l'ostruzione meccanica di un condotto determini arresto del deflusso di un liquido che scorra in esso; ma l'osservazione che sorge spontanea contro tale veduta è che nei processi estesi necrotici e degenerativi dell'epitelio renale, nonostante l'abbondanza dei detriti ostruenti con formazione di grandissima quantità di cilindri, l'anuria non si verifica mai. Non dobbiamo dunque soffermarci a questa spiegazione forse troppo semplicista e merita la pena indagarne il fenomeno un po' più intimamente.

York e Nauss iniettando per via endovenosa nei conigli delle soluzioni esotoniche di emoglobina e cloruro di sodio, non solo non ottennero anuria ma ebbero una notevole poliuria insieme a emoglobinuria, nonostante che nel sedimento si notassero detriti cellulari abbondanti e masse emoglobinuriche di aspetto coagulato, quantunque nei reni si trovassero masse ostruenti di detriti emoglobinici; l'anuria si verificò solo con quantità molto forti di emoglobina e in soluzione concentratissima; condizioni forse assai lontane da quelle che si verificano in natura.

Bignami parla di casi che in principio avevano presentato perfino poliuria.

Nel caso che io potei seguire fin dall'inizio dei fenomeni, l'emissione delle urine fu dapprima relativamente buona, raggiungendo in dodici ore la quantità di 500 cmc. e nel sedimento non si osservarono che solo detriti di emoglobina a forma di zolle granulari con qualche emazia; in secondo tempo invece comparvero i cilindri insieme alla oliguria.

Anche nei casi seguiti da Dudgeon furono osservati in primo tempo soli detriti emoglobinurici e in secondo tempo cilindri.

Cilindri abbondanti si osservano anche alla fine dell'attacco col ripristinarsi della funzione renale (caso III e casi di Dudgeon).

Paragonando i reperti anatomo-patologici dei casi da me riferiti, si osserva che nei casi morti con anuria la quantità di cilindri è abbondantissima: scarsa invece nel caso morto durante la risoluzione dopo migliorata la diuresi. Il rene dunque (come risulta anche dalle osservazioni di Dudgeon), che in primo tempo elimina solo detriti granulari, tende a detergersi rapidamente dalle masse di cilindri durante la risoluzione e si presenta infarcito di cilindri nella anuria, specialmente nell'anuria prolungata.

Ciò posto, se i cilindri con la loro azione meccanica invincibile fossero la causa della soppressa secrezione renale, come si spiegherebbe la facile e rapida eliminazione e detersione successiva? Si potrebbe rispondere che in secondo tempo le migliorate condizioni del circolo, degli elementi funzionanti renali, la «restauratio» generale dopo la crisi determinino aumento della secrezione e quindi si rendano rimovibili gli ostacoli che durante l'attacco erano insuperabili, ma questo è lo stesso che confessare che non sono i cilindri la sola causa della soppressa funzione renale.

Sempre riferendomi ai dati rilevabili dal sedimento e dal reperto anatomico sopra esposti, si può pensare che il rene eliminando in primo tempo emo-

globina insieme a discreta corrente di acqua non permetta ai granuli di emoglobina, ai detriti cellulari degli epiteli, di soffermarsi in gran copia nel lume dei tuboli; quando invece in secondo tempo l'eliminazione dell'acqua diminuisce, detti detriti non convogliati da adeguata massa liquida, tendono a sostare nei sottili condotti e ad ammassarsi sotto forma di cilindri; il flusso liquido riducendosi ancora, non riesce più a sospingerli fino a che, la ripristinata secrezione non giunga sufficiente a detergere il rene.

I cilindri così potrebbero avere importanza nell'anuria, ma sempre subordinata alla diminuita secrezione dei tuboli e dei glomeruli. La ragione dall'accumolo prevalente di cilindri nei tuboli retti (Bignami) è resa facilmente interpretabile con le vedute sopra esposte; la scarsa urina che discende nei singoli tubi è sufficiente a sgombrare la via nei tuboli contorti e anse di Henle; i cilindri invece si accumulano e si stipano nei tuboli retti che rappresentano condotti di sbocco di parecchi tuboli contorti e relative anse di Henle.

Quali possono essere le cause della diminuita funzione di secrezione nell'emoglobinuria? Possono essere invocate innanzi tutto perdite extrarenali (vomito spesso incoercibile e diarrea), debolezza cardiaca (miocardio flaccido frequente alle autopsie) e importantissimo fra tutto il diminuito apporto di ossigeno al rene per la intensa deglobulizzazione. Barcroft e Brodie videro che i reni sono gli organi meglio irrorati di tutto il corpo e che il loro ricambio gassoso è più elevato anche di quello dei muscoli e persino del cuore.

Possono essere invocate da ultimo cause renali: in due dei miei casi furono rinvenute alterazioni nette di glomerulite, alterazioni sia pure lievi a carico dei glomeruli furono osservate da parecchi autori, e inoltre merita rilevare da questo punto di vista la frequenza di globuli rossi nel sedimento urinario, frequenza che anche secondo i casi descritti da altri (Dudgeon) specie nella fase acuta della malattia, è più grande di quello che molti non credono. È difficile pronunciarsi sul significato delle emazie nel caso dell'emoglobinuria; certo però nelle altre nefropatie, sono interpretati come indice di flogosi glomerulare.

La variabilità di dette lesioni glomerulari, la variabilità dei coefficienti extrarenali sopra elencati, possono spiegare il perchè in certi casi, la diuresi si mantenga buona e perfino si giunga alla poliuria (compenso glomerulare efficace, scarsità di coefficienti extrarenali) e il perchè in certi altri l'anuria si stabilisca rapidissimamente quasi d'*emblée* (lesioni glomerulari gravi) senza bisogno di invocare in questa seconda serie di fatti inibizioni tossiche, nervose, ecc., espressioni tutte che si è costretti adottare in mancanza di migliori interpretazioni.

A sostegno delle idee sopra esposte, circa i rapporti tra funzione renale, oliguria e cilindri, cito un caso che di recente ebbi occasione di osservare presso l'Ospedale di Montefiascone. Si trattava di una contadina sedicenne affetta da emoglobinuria da chinina in pieno periodo di regressione; condizioni generali buone, scarsi segni di anemia, ittero soltanto delle congiuntive anche nel periodo acuto, non ebbe mai vomito, solo scarsa diarrea. Nonostante che la paziente stessa fosse in pieno periodo regressivo, quindi di detersione per il rene, nel sedimento potei rilevare abbondanti detriti emoglobinici, ma solo rarissimi cilindri. La diuresi secondo i medici curanti e personale di assistenza

era stata sempre buona e non si sarebbe abbassata mai al disotto di 900-1000 cmc. al giorno, anche nel periodo acuto.

Questo caso porterebbe a concludere che per una discreta funzionalità glomerulare, per scarse perdite extrarenali, per scarsa distruzione del sangue, non risulta nè una notevole diminuzione della diuresi, nè formazione considerevole di cilindri.

Quanto ad eventuali aumenti di pressione arteriosa, io non ebbi a riscontrarne; gli altri autori in genere non ne parlano, ma per la gravità e per la rapidità nello svolgersi del quadro morboso, per le condizioni del miocardio, credo non si possa trarre nulla di sicuro da ricerche del genere.

Per l'azoto del sangue, trovai un aumento di lieve entità nel caso secondo, il giorno che precedette il decesso.

L'ipotermia finale, l'ottundimento del sensorio, possono considerarsi come di natura uremica? Lo stato grave tossico-depressivo che caratterizza il quadro generale, le complicazioni che creano nella discussione le numerose influenze extrarenali, impediscono come per l'anuria da sublimato di stabilire nettamente i rapporti tra stato generale, uremia e insufficienza renale, tanto più che per l'emoglobinuria mancano nella letteraura osservazioni particolareggiate in proposito.

Quanto alla eliminazione della chinina, le recenti ricerche di Dudgeon dimostrano che non si ha nell'emoglobinuria una speciale diminuzione nella eliminazione del farmaco, e che questa avviene nella stessa misura dei comuni malarici.

Come ultimo quesito da proporci prima di chiudere la trattazione del rene emoglobinurico, è quello che riguarda il suo destino ulteriore. Sembra che detto rene non vada incontro ad alterazioni successive di sclerosi come talvolta si verifica anche nelle nefrosi.

In un paz. che io ebbi occasione di curare all'Ospedale di S. Spirito a qualche settimana di distanza da una emoglobinuria malarica successiva al chinino, in ripetuti esami non furono mai riscontrate neppure tracce di albumina, il peso specifico non presentò alterazioni degne di nota, così pure la quantità delle urine; la pressione arteriosa si mantenne piuttosto bassa.

Casi consimili furono seguiti per lungo tempo da Dudgeon; questo stesso autore avendo avuto occasione di osservare reni tratti da cinque autopsie di soggetti che avevano subìto attacchi di emoglobinuria (poche settimane, qualche mese prima), e morti successivamente per altre malattie, nessuna alterazione potè rilevare che facesse pensare al passaggio della nefropatia emoglobinurica, alla cronicità.

***

I fatti più interessanti contenuti nel presente lavoro come contributo allo studio dell'emoglobinuria nei malarici possono così riassumersi:

1) Risultano nettamente accertate e distinte le due specie di emoglobinuria, da malaria cioè senza chinino e da malaria con chinino.

2) La presenza di emoglobinemia in uno dei casi riportati rappresenta un reperto non frequente, almeno secondo quanto è riferito dagli AA., sempre però colle riserve mosse a pag. 556.

3) Nei casi riferiti in questo lavoro di emoglobinuria post-malarica, fu costante il reperto ematologico di una leucocitosi con prevalenza di monociti.

4) Le lesioni anatomiche del rene emoglobinurico non consistono soltanto in alterazioni necrotiche o degenerative degli epiteli tubulari (secondo stadio anatomico delle nefrosi), si aggiungono talora nette alterazioni glomerulari, secondo il tipo della glomerulite intracapillare (primo stadio delle nefriti) e si possono aggiungere anche infiltrati interstiziali, che talora assumono la disposizione a focolaio.

5) Nei casi morti con anuria si rinvengono grande quantità di cilindri nel rene, che mancano o diminuiscono in quelli morti durante il miglioramento della diuresi.

6) I cilindri renali secondo le conclusioni che possono trarsi:

a) dal reperto del sedimento nelle varie fasi della malattia;

b) dai reperti anatomo-patologici;

c) dallo studio comparativo colle nefrosi pure, con vaste distruzioni epiteliari e abbondanza di cilindri.

Non sono da ritenersi la causa essenziale dell'anuria; essi si formano prevalentemente dal conglomerarsi di detriti emoglobinici e cellulari, per il diminuito lavaggio del rene, in rapporto alla diminuita eliminazione dell'acqua, e contribuiscono a determinare l'anuria in modo subordinato alla diminuita diuresi.

7) La diminuita diuresi deve mettersi in rapporto:

I) con le lesioni dell'epitelio renale e segnatamente quando ne esista il reperto, con le alterazioni glomerulari;

II) con cause extrarenali multiple (vomiti, diarree, diminuiti scambi gassosi del rene per la profonda anemia).

8) Le emazie nel sedimento urinario sono un reperto più frequente di quanto non si creda.

9) Il peso specifico delle urine nonostante le alterazioni, prevalentemente degenerative epiteliari (tipo nefrotico), nonostante la febbre, la distruzione del materiale sanguigno, le perdite extrarenali di acqua, si mantiene basso e talora può raggiungere cifre bassissime. Non raggiunge generalmente le cifre abituali delle comuni nefrosi.

10) Anche l'albumina si mantiene relativamente scarsa.

11) Il rene emoglobinurico almeno per quanto risulta fino ad ora dalle poche osservazioni in proposito, compresa una personale, guarisce piuttosto rapidamente e non passa allo stato cronico.

LETTERATURA.

1. BASTIANELLI G. *Le emoglobinurie da malaria.* Ann. di Med. Navale, 1896.
2. BIGNAMI e MARCHIAFAVA. *L'infezione malarica.* Vallardi, 1912.
3. V. ASCOLI. *La malaria.* Unione Tipogr. Torinese, 1915.
4. DIONISI. *Sulle variazioni degli elementi figurati del sangue nelle febbri malariche.* Policlinico, Sez. Med., 1901.
5. ID. *Variazioni numeriche dei globuli rossi e globuli bianchi in rapporto al parassita malarico.* Lo Sperimentale, anno XLV.
6. MONTI. *Malaria nell'esercito combattente.* (Lettere al prof. GOLGI). Pensiero Medico, 1917, n. 4, p. 21.
7. ID. *Nuove osservazioni sulla malaria nell'esercito combattente, alla Società Medico-chirurgica di Pavia.* Adunanza 12 aprile 1918, Policl., Sez. Pratica, 1918.

8. Galatà. *Malaria nella base navale di Grado.* Ann. di Med. Navale, 1917.
9. Pezzi. *Malaria nell'Ospedale Militare di Mantegna di Milano nel* 1917. Policl., Sez. Med., 1918, p. 257.
10. Castellani. *Osservazioni sulla malaria e altre malattie tropicali nella zona Balcano-Adriatica.* Ann. di Med. Navale, 1918.
11. Mola. *Campagna antimalarica nella base navale di Valona.* Ann. Med. Navale, 1917.
12. Carnot. *Les fièvres bilieuses paludiennes.* Paris Méd., 1917.
13. Renaux. *Fièvres paludiennes des Fiandres.* Arch. Méd. Belges, 1917.
14. Rathery et Michel. *Le paludisme dans un coin des Fiandres.* Paris Méd., 1916.
15. J. F. Gaskell. *Notes on blackwater fever in Macedonia* (41.st. General Hospital Salonika). Ann. of Trop. Med. and Paras 1920, vol. XIV, p. 3.
16. Parson I. G. and Forbes J. G. *Observations on a transient form of haemoglobinuria occurring amongst the troops in Macedonia.* Journ. Roy. Med., vol. XXXII, p. 373.
17. Seyfarth. *Schwarzwasserfieber auf der Balkanhabinsel. Die Erkennung und Verhütung seiner Gefahren.* Zeitschr. für Hygiene und Infektion-Krank., 1918.
18. Id. *Schwarzwasserbieber in Sudostbulgarien.* Arch. f. Schifs. u. Tropen Hyg., 1918, n. 7-8.
19. Delille, Peisseau, Lemaire. *Note sur les caractères de la fièvre bilieuse hémoglobinurique observée chez les Paludiennes de l'Armée d'Orient.* Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, XLI, 713.
20. Phar A. G. *Some clinical notes on Blakwater Fever in Macedonia.* Journ. Roy. Army Med. Corps., XXXIV, I, 1920.
21. Gasbarrini. *Contributo all'emoglobinuria da chinino nella malaria.* Ann. med. Navale, 1915.
22. F. Deutsch. *Schwarzwasserfieber nach Röntgenbestrahlung der Milz bei einem Fall von Malaria tropica.* Wien. Klin. Woch., 1917, n. 29.
23. K. Hintze. *Zur Theorie des Schwarzwasserfieber.* Deut. Med. Woch., 1916, n. 39.
24. J. W. W. Stephens. *Studien in blackwater fever Statistical.* Ann. of Trop. Med. and Par., 1913, vol. VII, p. 479.
25. J. W. W. Stephens and W. Stott. *The relationship of quinine to blackwater fever.* Ann. of Trop. Med. and Par., 1915, vol. IX, p. 201.
26. J. Hatori. *Blackwater fever in Formosa.* Ann. of Trop. Med. and Par., 1914, vol. VIII, pap. 641.
27. Lovellace. *The etiology and treatment of hemoglobinuric fever.* Arch. Int. Med. Chicago, June 1915, XI, pp. 674-684.
28. Carducci. *Le emoglobinurie da chinino in individui affetti da terzana primaverile e quartana.* Atti Soc. Studi sulla malaria, Roma, vol. VIII, p. 225.
29. Stannus H. S. *The Etiology of Blackwater fever.* Tr. Soc. Trop. Med. A. Hyg., VI, 181.
30. Wiener. *Einige Fälle von Schwarzwasserfieber.* Wien. Klin. Woch., 1917, n. 29.
31. C. Mense. *Handbuch der Tropenkrankeiten.* Leipzig., 1918.
32. Ziemann. *Das Schwarzwasserfieber.* V. Band. Hälfte des Handbuches der Trofenkrankeiten herausgegeben von C. Mense. Leipzig, 1918. (Münch. Med. Woch., 1918, pag. 514).
33. Christophers S. R. and Bentley. Blackwater fever, 1908.
34. Ziocisti. *Sur theorie des Schwarzwasserfiebers.* Berl. Klin. Woch., 1919, n. 49.
35. St. Rusznyak.-L. Weil. *Bemerkungen und Beitrag zur Therapie des Schwarzwasserfiebers.* Wien. klin., 1918, n. 31.
36. Id. *Sur Therapie des Schwarzwasserfieber.* Wien. klin. Woch., 1919, n. 38.
37. Matko. *Ueber die Wechselbeziehungen zwischen Harn und Chinin in der Hämolise.* Wien. Klin. Woch., 1918, n. 3.
38. Id. *Bertrag zur Therapie der Schwarzwass.* Münc. med. Woch., 1918, p. 198.
39. Id. *Beitrag zur therapie des Schwarzwass.* Münc. med. Woch., 1918, p. 469.
40. F. Loewenhardt. *Zur Therapie der Schwarzwass.* Deut. med. Woch., 1918, n. 35.
41. De Raadt. *Komplementogene Wirkung von Chinin im Zusammenhange mit dem Entstehen des Schwarzwasserfieberanfalles.* Arch. f. Shiffs- u. Trop.-Hyg., n. 9, 1917.
42. Id. *Quinine and Schwarzwass.* Wien. klin. Woch., 1918, pag. 621.
43. Plehn. *Neuere Untersuchungen ueber die Entstehungesweise des Schwarzwasser.* Arch. für Sciffs- u. Trop.-Hyg., 1920, B. 24, n. 11.
44. Porak R. *Bilieuse hémoglobinurique paludéenne et autoanaphylaxie.* Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, XLII, 559.
45. Celli, Casagrandi e Carducci. *Primi tentativi di ricerca di una emolisina nella malaria.* Atti della Società della Malaria, 1902.

46. Celli, Casagrandi e Carducci. *Ulteriori tentativi per la ricerca di una emolisina nell'infezione malarica.* Atti Malaria, 1903.
47. Waltershofer. *Ein fall von Schwarzwass.* Münch. med. Woch., 1918, pag. 802.
48. Civalleri. *Le emoglobinurie.* Siena, 1916.
49. Barrat and Yorcke. Citati da Civalleri.
50. Micheli. *Osservazioni e ricerche sull'emoglobinuria parossistica a frigore.* La Clin. Med. Ital., 1915.
51. L. Datta. *Emoglobinuria parossistica da freddo e sua terapia.* Policlinico, Sez. Med., 1° novembre 1920.
52. Bijou R. *Étude expérimentale chez l'homme de l'influence de la quinine dans la pathogénie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique.* Bull. Soc. Pat. Exot., VIII, 597.
53. Dudgeon L. *On the affects of iniection of quinine into the tissues of Man and Animals.* Journ. of Hyg., XVIII, 317.
54. Nierenstein M. *Haemog. acid a new disintegration product of quinine present in the urine especially in blackwater fever.* Journ. Roy. Armey Med. Corps, XXXII, 215.
55. Carducci. *Sul potere emolitico delle urine.* Boll. Soc. Lancis. Osp. di Roma, fasc. I, anno 1908.
56. De Blasi. *Emolisine e sostanze antiemolitiche sul siero dei malarici.* Ann. Med. Nav. e Col., anno XIV, vol. II, 1908.
57. Id. *Sulla presenza di sostanze emolitiche sul siero di due malarici emoglob.* Atti Soc. per gli studi sulla Malaria, vol. X, 1909.
58. De Blasi e Verdozzi. *Ulteriori ricerche sulla dimostrazione sost. emol.* Malaria, volume II, 1910.
59. Dudgeon. *Blackwater fever.* Journ. of Hygiene, 1920-21, vol. XIX, p. 208.
60. Hartmann and Zila. *The fabe of Quinine in the Organism.* Arch. Exp. Path. and Pharmac., LXXXIII, 221.
61. Nocht B. Vierhandlung des Deutschen Kolonial Kongress, 1905, n. 218
62. H. Marchand. *Niere eines Falles von Scharzwasser.* Medizinische Gesellschaft zu Leipzig-Sitzung von 12-2-1918; Münch. med. Woch., 1918, p. 441.
63. W. Barrat and W. Jorke. *An Investigation into the mechanismus of production of Blackwater fever.* An. of Trop. Med. a. Par., 1909.
64. W. Barrat. *Ueber die Kostanten der ernsten und zweiten Dissociation des Chinins.* Zitschr. f. Elektrokemie, 1910, B. 16.
65. W. Yorke and R. Nauss. *The Mechanism of the Production of Suppression of urine in blackwater fever.* Ann. of trop. Med. a. Paras., 1911, vol. V, pag. 287.
66. W. Yorke. *The passage of Haemoglobin through the Kidneys.* Journ. of Trop. Med. and Par., 1911, N. V, pag. 401.
67. Chabrol et Bernard. *Fonction rénale des Hémoglobinuriques.* Gazet. des Hôpitaux, 10 févr. 1919. Rec. Rivista critica di clinica Medica, 1919, n. 7, pag. 80.
68. Bertolini. *Perturbamenti funzionali del rene.* Soc. Editr. Libr., 1921.
69. Fahr e Volhard. Die Bright'sche Nierenkrankeiten. Berlin, 1914.

III.

Clinica Medica della R. Università di Catania.
Direttore: Prof. R. Feletti

Sopra un caso di anemia perniciosa a tipo aplastico.

A. Tomaselli, lib. docente e assistente.

L'anemia perniciosa progressiva dopo i primi cenni di Addison e gli studii interessanti di Biermer e di Ehrlich fu oggetto di numerose e pregevoli osservazioni. Molte cognizioni di tale malattia infatti si sono andate acquistando, tante altre mancano. Alcuni fatti rimangono ancora di difficile interpretazione anche perchè essi si riannodano a questioni molto dibattute ed inso-

lute di ematologia generale. Esporrò il presente caso che si presta a considerazioni cliniche ed ematologiche perchè giudico utile lo studio accurato di tutte le manifestazioni di una malattia fino a quando non si riesca ad avere di essa una chiara e completa nozione.

Riferisco anzitutto il caso clinico.

G.... Carmelo, a. 44, contadino, da Vizzini (Catania). Nulla di notevole nel gentilizio.

A 10 anni contrasse una febbre malarica a tipo terzanario che scomparve dopo 15 giorni di cura con sali di chinino senza che fosse più ricomparsa.

Modico bevitore; non è fumatore. Ha prestato servizio militare per 4 anni a Tripoli godendo perfetta salute. Nega di aver mai contratto malattie veneree. È sposato ed ha avuto cinque figli dei quali tre morti (2°, 3°, 4°) in tenera età, uno per flemmone, uno per morbillo, ed uno per malattia sconosciuta dall'infermo.

La presente malattia esordì nel settembre del 1919. L'ammalato afferma che dopo un forte dispiacere avuto in famiglia cominciò ad accusare astenia, dolori vaghi alle gambe, senso di freddo per tutto il corpo. La pelle assumeva un pallore prima di allora mai notato. Soffriva di ronzio forte e molesto. Appetito ben conservato; alvo e minzioni regolari.

Migliorò dopo tre mesi di cura arsenico-ferruginosa per iniezioni. I disturbi subiettivi erano scomparsi; ritornava il colorito normale nella pelle e nelle mucose visibili tanto che l'ammalato ritornava al lavoro. Fu allora che egli subì un'aggressione da tre individui armati. Un mese dopo tale forte spavento il malato vide ricomparire i disturbi precedentemente sofferti. Non febbre. Il medico lo sottopose a cura chininica senza alcun beneficio. Perdurando lo stato di malattia, dopo circa 2 anni veniva inviato nella R. Clinica medica di Catania dove fu accolto il 10 novembre 1922. Riferisco brevemente le condizioni dell'infermo all'ingresso in Clinica ed il comportamento successivo durante la degenza ospedaliera insieme con le indagini ed il trattamento curativo.

Il malato è rimasto degente in clinica medica per 5 mesi. Fu ammesso in condizioni generali gravissime. La pelle e le mucose visibili erano pallidissime; la faccia era un po' edematosa; notavasi lieve colorito itterico della pelle.

L'apparato digerente faceva rilevare una periostite mandibolare con leggera gengivite; lingua normale. A carico dello stomaco l'ammalato avvertiva nausea e tendenza al vomito. Ai disturbi sudetti si associava una spiccata tendenza alla stitichezza; le feci erano normalmente colorate, non contenevano sangue nè uova di elminti neanche dopo somministrazione di timolo. Il fegato era in limiti normali; la milza era alquanto ingrossata.

All'esame dell'apparato circolatorio si notava un leggero ingrandimento dell'area di ottusità relativa del cuore. Sul focolaio di ascoltazione mitralico il primo tono era accompagnato da un rumore di soffio che scompariva rapidamente verso gli altri focolai e verso le linee ascellari. Nulla a carico dell'apparato respiratorio.

L'esame delle urine faceva rilevare tracce di bilirubina ed urobilina; assenza di altri elementi patologici.

Il sangue fu oggetto di numerose e varie indagini. La reazione di Wassermann fu positiva.

La ricerca di parassiti malarici nel sangue diede risultato costantemente e ripetutamente negativo.

La sierodiagnosi per micrococco melitense fu negativa. Assenza di emo- ed etero-lisine.

L'esame morfologico del sangue all'ammissione in clinica dava: emoglobina 50 %, globuli rossi 1,300,000, globuli bianchi 4,400. Valore globulare 1,90. Nella formula leucocitaria si notava un aumento dei polinucleati eosinofili (13.20 %) ed in generale un aumento dei mononucleati. Non vi erano forme patologiche di leucociti. Circa i globuli rossi accanto alla presenza di numerosi poichilociti, microciti e macrociti contrastava l'assenza assoluta di ematoblasti.

Dopo pochi giorni di degenza fu iniziata una cura di iniezioni a giorni alterni di soluzione isotonica di acqua di mare (10 iniezioni da 10 cc. ciascuna).

Dopo tale cura l'ammalato cominciò a migliorare nelle condizioni generali; l'esame del sangue ripetuto dava già globuli rossi 2,100,000, emoglobina 60 %, leucociti 4,300, valore globulare 1,50. La formula leucocitaria non presentava notevoli modificazioni in confronto delle precedenti mentre all'esame microscopico degli elementi della serie rossa si notava una diminuzione apprezzabile delle forme patologiche di globuli rossi.

Tale miglioramento si manteneva stazionario fino ai primi del febbraio successivo. Un esame di sangue praticato il 6 febbraio 1923, infatti dimostrava differenze non apprezzabili rispetto all'ultimo. Si rilevava soltanto una relativa diminuzione di leucociti polinucleari eosinofili (8 %). Dalla metà di febbraio in poi le condizioni generali del malato ricominciarono gradatamente a peggiorare. Il pallore aumentava e l'infermo avvertiva una crescente prostrazione generale insieme con un molesto senso di languore epigastrico.

Il giorno 23 marzo all'esame del sangue l'emoglobina ridiscendeva nuovamente al 45 %, i globuli ad 1,280,000, il valore globulare risaliva ad 1,90. I globuli bianchi erano 4,000. Costante era l'assenza di mielociti e di ematoblasti.

In vista di tale peggioramento fu ripetuta la serie di 10 iniezioni di soluzione isotonica di acqua di mare da 10 cc. Non si ottenne questa volta nessun miglioramento; le condizioni obbiettive generali rimasero gravissime e l'esame del sangue dava dopo tale cura globuli rossi 1,300,000, emoglobina 45 %, valore globulare 1,80, leucociti 4,600. All'esame leucocitario vi era assenza di elementi patologici; anche gli eosinofili erano diminuiti al 2 %. Non si osservavano globuli rossi nucleati mentre erano presenti in buon numero macro, micro e poichilociti.

Durante la degenza in clinica fu praticata la cura mercuriale (20 iniezioni di salicilato di mercurio) e quella arsenico-ferruginosa.

L'ammalato volle ritornare contro nostro parere in famiglia in gravissime condizioni.

Il presente caso si presta a varie considerazioni.

Circa l'etiologia nella storia clinica di esso troviamo dati riferentisi alla malaria, alla sifilide, ad una alterazione della cavità orale ed in fine un grave e ripetuto *choch* nervoso.

La malaria era stata sofferta dall'infermo molti anni prima della malattia attuale, era stata curata energicamente, non aveva dato più recidive. L'esame del sangue diede sempre assenza di parassiti malarici. Pertanto mi sembra poco probabile che la malaria per molto tempo rimasta silenziosa avesse potuto determinare una anemia così grave.

Anche per la sifilide c'è da osservare che l'interrogatorio del malato e l'esame obbiettivo furono negativi. Essa ci venne rivelata solo da una reazione di Wassermann positiva che del resto perde molto valore nei malarici; fu anche praticata una cura antiluetica senza alcun miglioramento. Non pare quindi che essa meriti un grande valore.

Circa l'alterazione della cavità orale (periostite con gengivite) è noto come sia stata accordata molta importanza alle alterazioni della cavità orale fino al punto di voler mutare l'appellativo di anemia perniciosa in quello di anemia glossitica. Contro tale proposta anche recentemente ha protestato il Melland osservando che la glossite è lungi dall'essere un carattere costante dell'anemia perniciosa e che quando esiste non è necessariamente un segno precoce. Nel mio caso l'alterazione periostea e gengivale erano alquanto lievi.

Il malato attribuiva invece una grande importanza ai ripetuti e gravissimi patemi d'animo sofferti. Non è da escludersi anche perchè le altre cause citate non giustificherebbero l'insorgere di così grave malattia, che lo *choc* nervoso abbia effettivamente influito sull'insorgere di tale stato morboso.

Circa l'etiologia essendo stata distinta una forma di anemia perniciosa criptogenetica (anemia di Biermer-Ehrlich) ed una forma secondaria il caso da me illustrato apparterrebbe a questa seconda. Però io non accetto la superiore distinzione poichè ritengo col Ceconi che tutte le malattie si debbano considerare come secondarie ed anche nei casi criptogenetici la causa effettivamente non manca mai.

Circa la sintomatologia nel mio malato dominava il quadro una anemia molto grave ad andamento progressivo, interrotta da qualche fase di miglioramento di breve durata, caratterizzata all'esame ematologico da diminuzione di tutti gli elementi sanguigni (globuli rossi, leucociti, emoglobina) con aumento del valore globulare e presenza di numerose forme di poichilo, macro- e microciti. Notevole era l'assenza di emazie nucleate e di mielociti. Il quadro sintomatologico così sintetizzato farebbe rientrare il mio caso tra le forme aplastiche di anemia perniciosa. Tale fu infatti la diagnosi fatta in classe.

Per una classificazione esatta di tal genere occorrerebbe il reperto anatomo-patologico del midollo osseo. In mancanza di esso io considero il caso presente come una anemia perniciosa a tipo aplastico perchè mancarono sempre nel sangue elementi sia della serie rossa che della serie bianca che fossero stati indizio di una anormale attività funzionale del midollo (eritroblasti, mielociti). Tali elementi non comparvero neanche durante le cosidette «crisi ematiche» cioè durante i miglioramenti.

Io seguendo il concetto di Ghedini, von Decastello, Kzzukoff ho cercato di stimolare l'attività funzionale del midollo osseo per mezzo di soluzioni isotoniche di acqua di mare ed ho constatato seguire al loro uso una prima volta un aumento di globuli rossi, di emoglobina con abbassamento del valore globulare con diminuzione delle forme di anisocitosi e poichilocitosi.

Ad una seconda serie di iniezioni di acqua di mare non seguì alcun miglioramento.

Quale significato si deve accordare all'azione di sostanze capaci di stimolare il midollo osseo?

Se, come inclinerebbe Achard, si volesse accordare un valore capitale per la diagnosi e prognosi ai mezzi d'indagine della funzionalità midollare in questo caso il miglioramento verificatosi in un primo tempo dopo l'iniezione di soluzione isotonica di acqua di mare, sarebbe stato contro la diagnosi di forma aplastica di anemia perniciosa in quanto precisamente il midollo si mostrava ancora capace di reagire agli stimoli provocati.

E però saremmo caduti in errore.

Certamente non può ammettersi che il midollo osseo sia colpito totalmente e profondamente da atrofia nelle forme aplastiche. La lesione per grave che sia si verificherà gradualmente benchè progressivamente. Onde uno stimolo anormale può ancora risvegliare una certa attività funzionale.

Nel mio caso è da notare per altro che questo risveglio si verificò esclusivamente in favore della serie rossa e fu transitorio e che in uno stadio ulteriore della malattia non si rinnovò non ostante la ripetizione delle iniezioni di soluzione isotonica di acqua di mare.

La mancanza di eritrociti nucleati, l'assenza di reazione degli organi ematopoietici all'introduzione di sostanze capaci normalmente di stimolarli da

una parte, l'assenza di emolisine dall'altra, fanno pensare che l'anemia perniciosa sia essenzialmente più che una malattia del sangue una malattia degli organi ematopoietici.

Anche l'aumentato contenuto in ferro del fegato e della milza conseguente ad una maggior distruzione di eritrociti farebbe pensare che gli organi ematopoietici oltre ad immettere nel sangue un minor numero di elementi, vi mandino inoltre globuli di scarsa vitalità i quali presto finiscano la loro vita negli organi incaricati a distruggerli.

L'assenza di megalociti e di eritroblasti più che individualizzare una speciale forma morbosa indicherebbero soltanto una lesione più profonda degli organi ematopoietici e forse anco una lesione più estesa. Nella forma plastica vi sarebbero zone di midollo aplastiche e zone plastiche; queste ultime darebbero il contributo di megalociti e megaloblasti al sangue circolante.

Nelle forme aplastiche le zone plastiche sarebbero molto ridotte e capaci di manifestarsi in modo più o meno rudimentale in seguito a stimoli provocati ed in generale nelle crisi ematiche.

Sentiti ringraziamenti al prof. Feletti per avermi permesso lo studio di questo caso.

RIVISTE SINTETICHE

R. Istituto di Clinica Medica dell'Università di Roma
diretto dal prof. Vittorio Ascoli

La pressione venosa.

Rivista critica.

Dott. Alba Corradi.

GENERALITÀ.

Fattori determinanti la pressione venosa.

Noi conosciamo, per quanto riguarda la pressione arteriosa, i principali fattori che contribuiscono a determinarla, e li fissiamo brevemente in tre punti fondamentali: *origine prima: l'energia sviluppata dal ventricolo sinistro (pressione del sangue)*; *seconda: condizione necessaria di produzione, la reazione elastica delle pareti delle arterie alla distensione provocata dal sangue (tensione vascolare)*; *terzo: regolazione data dal variare di resistenza alla periferia, con più o meno difficoltà di penetrazione del sangue negli ultimi rami dell'albero arterioso.*

Dall'aorta, dove nel tempo di efflusso sistolico la pressione direttamente misurata varia da 115 a 150 mm. Hg., questa decresce assai poco nei primi rami arteriosi fino alle piccole arterie, perchè assai poco crescono le resistenze rappresentate dalla superficie di attrito; (nel cane, nel vitello, con determinazioni multiple in varie arterie, si sono avuti valori scemanti da 172-116 mm. Hg. nella carotide a 165-116 nella femorale, 155-88 nella metatarsea). Dopo le arteriole, per l'enorme ramificazione e l'aumento del letto della corrente rappresentato dalla somma delle sezioni dei vasi, la somma delle resistenze dovrebbe diminuire; ma, a misura che

il sistema si ramifica, scema la sezione di ciascun tubo, portando resistenze nuove che aumentano coll'aumentare degli angoli; delle due opposte condizioni di solito prevale la prima, ma se la ramificazione giunge alla *capillarità*, nei tubi le resistenze crescono fino a non poter essere compensate dall'aumento, per quanto grande, del letto della corrente. La pressione si abbassa dunque rapidamente dopo le arteriole ed il territorio capillare, e all'uscita di questi, là dove sono le origini del sistema venoso, il sangue pel cammino inverso che gli resta da percorrere fino al cuore non resta provvisto che di un residuo di forza viva, la così detta *vis a tergo.*

A quanto ammonta, espressa in cifre, questa diminuzione? qual'è il valore, in mm. Hg., della vis a tergo? Se noi conoscessimo questo, avremmo un elemento, il primo, se non l'unico e forse nemmeno il più importante, per dedurre la pressione venosa; ma è la prima interrogazione alla quale non sappiamo rispondere. Questa entità, rimasta dal passaggio del sangue per i capillari, non dipenderà dalle condizioni appunto nelle quali si è attuato il passaggio stesso? E queste non sappiamo sinora calcolare. Quand'anche il sistema dei capillari fosse composto di una serie di tubicini rigidi inestensibili, noi non potremmo misurare nè il loro numero nè il diametro delle loro sezioni per calcolare esattamente gli attriti e la perdita di energia; ed è invece interposto tra arterie e vene, un *organo periferico vascolare* dotato di funzione, motilità (oscillazioni, vibrazioni insensibili), contrattilità e innervazione proprie; ignoriamo completamente l'essenza di ognuna di tali qualità, che probabilmente variano in ogni caso per condizioni fisiologiche e patologiche, e dalle quali la pressione arteriosa esce trasformata non solo meccanicamente ma per un'aggiunta influenza variabile che non riusciamo ad apprezzare.

La risoluzione del problema sarebbe data dal poter misurare direttamente la pressione a livello dei capillari come nelle arterie; ma ancora manchiamo del metodo tecnico, quello della *contropressione* proposto da Ludwig ed i risultati con esso ottenuti da v. Kries dovendo considerarsi solo approssimativi.

Luciani ritiene che in genere la cifra di pressione nei capillari non superi 1/3, 2/7 di quella dominante nell'aorta (28-30 mm. Hg.).

Divenuta la pressione del sangue pressione venosa, essa ancora diminuisce man mano ci s'approssima al cuore destro; Jacobson nella pecora ottenne: 11,4 mm. Hg. nella crurale, 4,1 nella brachiale, 9,3 nella facciale esterna, nei grossi tronchi (succlavia, giugulare, anonima), pressione in media negativa (-0,1) rispondente alla pressione negativa nell'atrio durante la diastole.

Ma di quali elementi sono esponenti queste cifre? Abbiamo visto la pressione arteriosa risultare da un gruppo di fattori: impulso cardiaco, elasticità delle pareti, resistenze alla periferia. E la pressione nelle vene, fisiologicamente, pure esponente di elementi anatomici e funzionali determinati, e quali?

Oltre i capillari, il sistema vasale si restringe, si ricompone in tubi d'efflusso di calibro sempre maggiore indi in un tubo d'efflusso unico; la vis a tergo, strascico d'energia cardiaca, ancora si affievolisce man mano ci si allontana dal cuore sinistro; e tutto è mutato nelle condizioni di struttura di attività, nelle cause che muovono il sangue in questa parte del circolo, da quanto vedevamo per la corrente arteriosa.

Anzitutto, di fronte alla barriera capillare s'è perduto uno dei caratteri più propri, più stretti del circolo iniziale, *l'intermittenza dell'impulso;* la *pulsazione* cardiaca, costituita od almeno rappresentata, accompagnata da un variar periodico di tensione — innalzamento in sistole, accasciamento in diastole — s'è spenta del tutto, e nelle piccole vene già lo scorrer del sangue, prima *ritmico e accelerato*, si fa ora, quivi, *costante e continuo*, uno *stato* invece di *alternanze*. La *velocità* sanguigna è molto diminuita, per il diametro maggiore di ogni vaso rispetto al corrispondente arterioso e la maggiore ampiezza del complesso del letto vasale. Le *pareti* delle vene hanno caratteri se non addirittura opposti, certo diversissimi da quelli delle arterie: assai meno spesse, meno resistenti, meno elastiche; e noi vedemmo quanta parte prendono le qualità della parete nel costituire la pressione arteriosa, che Gallavardin definisce *risposta della parete distesa dal sangue* la quale, *tornando su sè stessa*, comprime il suo con-

tenuto; lo stesso A. fa consistere in questa compressione esercitata a partire dall'arco aortico e nei successivi segmenti delle arterie, il principale agente della progressione del sangue. Nelle vene, un afflusso maggiore comincia col *distendere* le pareti, e fino ad un certo limite la pressione interna non cresce; molli, cedevoli, esse sono assai più soggette a compressioni esterne da parte dei tessuti che attraversano, e forse per questa depressibilità risentiranno influenze alle quali sfuggono le arterie. Fibre muscolari liscie contenute nelle tonache sembrano dare loro una specie di contrattilità e stabilirvi un *tono*, con lenti movimenti ritmici, e *nervi venomotori* sono stati dimostrati da Roy, Sherrington, Bancroft, Mall, in particolare per la vena porta; a ogni modo nulla che possa richiamare neppure di lontano la completa valida e perfetta regolazione arteriosa. Sulle vene si esercita da parte dell'organo centrale un'influenza non meno importante che per le arterie la contrazione del ventricolo sinistro: *l'aspirazione delle cavità destre* del cuore. Modernamente intesa, la diastole non è più funzione di un afflusso di sangue che provoca il riempimento dell'atrio e del ventricolo, ma essa attivamente lo attira, e si fa sentire ben lungi, ne affretta il corso, gli mantiene una velocità che la sola vis a tergo sarebbe incapace a intrattenere, costituisce in riscontro a questa una sorta di *vis a fronte*, il cui valore non accertabile può anche prevalere e superare la vis a tergo stessa. L'*aspirazione miocardica* sia in condizioni normali che patologiche dipende strettamente dallo *stato del muscolo* in validità, integrità, innervazione, e varia col variare di cause che ne alterino la funzione. L'*aspirazione toracica*, di valore relativamente scarso sulla pressione arteriosa, s'aggiunge all'aspirazione del cuore, favorendo l'afflusso di sangue venoso, ed insieme una *compressione addominale da abbassamento del diaframma* nell'inspirazione ne spinge maggior quantità verso la periferia.

Insomma abbiamo, allo stato normale, un complesso di forze per cui presumibilmente la pressione nelle vene è data, quali principali fattori: a) *ad un estremo dalla vis a tergo;* b) *dal grado di aspirazione miocardico all'altro*, e in più da una serie di fattori accessori.

Cuore - capillari - arterie e pressione venosa.

Quasi tutti gli autori, e specialmente i Fisiologi, prima di accingersi a lavori sperimentali sulla pressione venosa, fanno precedere una serie di considerazioni teoriche sulla parte che il circolo venoso prende nella meccanica cardiaca e vascolare ed in tutti quei fatti, normali o patologici, connessi con le funzioni del sangue.

La più comune, accettata generalmente, considera il sistema venoso come una specie di vasto serbatoio in cui gli eccessi di liquido e le variazioni funzionali delle arterie vengono a attenuarsi fino a smorzarsi; infatti nelle *variazioni della massa del sangue* (*pletora, emorragia*) è alterato sino dall'inizio e quasi esclusivamente il contenuto delle vene, queste si vuotano o si riempiono momentaneamente di sangue, e la pressione arteriosa non risente se non in secondo tempo, in misura assai scarsa, anche forti squilibri (occorre un aumento di volume di 1/8, la diminuzione di 1/3 per modificare sensibilmente la pressione arteriosa). Questo compito fisiologico, così dimostrato, non ha un meccanismo palese: alcuni lo considerano semplicemente *passivo*, altri vi veggono un compenso, una difesa, per mantenere alla pressione arteriosa l'equilibrio che altrimenti subito scenderebbe. Si suppone l'ipertensione venosa relativamente di minor danno per l'organismo che un'alterazione nell'uniformità della corrente arteriosa; il variare dello stato di replezione delle vene assicura tale uniformità, lasciando quasi indifferenti le arterie. Vedremmo se no afflussi bruschi o perdite di entità non pericolose terminare la vita per disturbo di nutrizione in organi e tessuti in cui anche uno transitorio arreca la morte.

Per quel che riguarda l'*idraulica cardiaca*, Frank pensò che pressione arteriosa e venosa insieme fornissero un rapporto di grande importanza a determinare la *grandezza o volume dell'itto della punta*: se in condizioni normali la pres-

sione nell'atrio destro è prossima allo 0, ciò che costituisce elemento perfetto pel riempirsi diastolico dell'orecchietta, la pressione nelle vene della periferia aumentando, ciò porta un aumento di quasi altrettanto nella pressione dell'àtrio destro donde maggior riempimento del ventricolo, l'itto della punta, per la parte che ne spetta al ventricolo destro, risulterebbe già accresciuto. Ma l'aumento di pressione nel ventricolo destro avrà in pari tempo portato, attraverso l'arteria polmonare, a sovrariempimento del piccolo circolo; da questo per le vene polmonari all'atrio e al ventricolo sinistro, ed ecco aumentato in toto il volume d'urto della punta cardiaca. L'A. fa considerazioni simili a riguardo di una condizione inversa, la diminuzione della pressione venosa; ma non ricerca quali possono essere le cause di questi aumento e diminuzione di tensione alla periferia, dei quali ha già ricostruito gli effetti.

Henderson e Barringer, in un lavoro intitolato: *Relazioni della pressione venosa con l'efficienza cardiaca*, studiarono, misurando contemporaneamente la pressione nella giugulare e il volume del cuore, l'influenza esercitata dagli aumenti o diminuzioni della pressione venosa sul riempimento diastolico dei ventricoli; e concludono, come Frank, pel valore essenziale della pressione venosa ai fini della massima efficienza cardiaca. Infatti il valore della diastole ventricolare, cioè il volume di sangue che entra nei ventricoli durante la diastole e se ne scaricherà nella sistole successiva, risulta prodotto di due fattori, entrambi indispensabili: il grado di rilasciamento attivo del miocardio e il volume e la pressione della corrente venosa che va al cuore destro. Quest'ultima contribuisce ad espanderlo nel tempo di massimo rilasciamento diastolico, e occorre che il suo valore sia sufficiente per aiutare a distendere i ventricoli.

Gli AA., operando su cani, a torace aperto, stabiliscono come *pressione venosa critica* (50 mm. in soluzione fisiologica) quella in corrispondenza della quale il cuore ha il suo massimo di efficienza ad ogni itto. Sotto questa, p. es. dopo un salasso, la scarica sistolica, espressa dalla rapidità e l'altezza delle curve di volume, si riduce *di tanto quanto scema la pressione nella giugulare*. Al di sopra invece (60, 90, 100, fino a 140 mm.) non crescono parallelamente il volume diastolico nè il sistolico successivo, anzi non crescono affatto; a tono cardiaco normale, l'efficienza si mantiene la stessa.

Alterazioni del tono miocardico (per particolari condizioni delle coronarie, stati chimici (gaz del sangue, grado della ventilazione polmonare), si riflettono sulla *distensibilità* del muscolo: un *ipertono*, p. es., provocato da eccesso di ventilazione polmonare con tachicardia, può giungere fino alla *obliterazione* dei ventricoli; e una contrattura, un *crampo* del cuore per cui il rilasciamento diastolico è ridotto al minimo e alla fine di ogni sistole le cavità ventricolari si ritrovano quasi vuote. Allora anche una pressione venosa altissima non riesce a riempire i ventricoli. Al contrario nell'*ipotono*, provocato p. es. da riduzione eccessiva della ventilazione polmonare, il miocardio più facilmente distensibile si rilascia con maggiore rapidità, il riempimento è massimo, lo scarico sistolico solo del 55-65 %, il volume di sangue residuo doppio del normale. Su queste basi Henderson costruisce la sua teoria delle condizioni dello shok, avendolo osservato in alcuni animali nel corso delle esperienze, accompagnato da: polso piccolo, pressione arteriosa pressochè immutata, *diminuzione rilevante rapida e progressiva della pressione venosa*. Egli lo denomina *shok da acapnia* e crede che invece della genesi comunemente accettata (*abolizione delle resistenze periferiche per mancata innervazione motoria* e quindi forte e brusca diminuzione della pressione arteriosa, meccanismo spinale analogo a quanto avviene dopo la sezione del midollo) sia qui in giuoco come fattore critico l'*improvvisa mancanza di pressione venosa che giunge al cuore destro* (meccanismo analogo a quello dell'emorragia).

Plumier e due clinici francesi nel corso di una piccola trattazione su « i cardio-renali » suppongono l'importanza della pressione venosa *all'uscita degli organi interni*, specialmente dal rene. In questo la pressione venosa e la velocità della circolazione sanguigna hanno una parte principalissima per la secrezione; se noi, con l'intento di provocare una diuresi, somministriamo un medicamento vasoco-

strittore arterioso, dobbiamo sapere che raggiungeremo lo scopo solo se contemporaneamente la pressione nella vena renale sarà pure aumentata. Soggetto a una spinta maggiore, il sangue incontrerà anche ostacolo che lo obbligherà a circolare più lentamente; se invece ampiamente aperte sieno le vie di efflusso, esso non farà che attraversarle scorrendo più rapido al contrario di quanto si desiderava.

Plumier ancora accenna a un *rapporto tra pressione capillare e pressione venosa*, specialmente negli organi in relazione alle *secrezioni* e alla *trasudazione della linfa;* propone di studiare la pressione venosa nei *differenti territori vascolari* contemporaneamente al variar regionale della pressione arteriosa, pensando che oltre l'attività cardiaca le condizioni del sistema venoso influenzino molto i *mutamenti d'irrigazione* nelle varie parti, aiutandoci a comprendere il meccanismo della *stasi.*

Bayliss e Starling reputano addirittura miglior indice per giudicare della pressione capillare la venosa che non la arteriosa; questa ha alle spalle il cuore sinistro dal quale è condizionata, la prima il sistema capillare che funge da intermediario permettendo o vietando che influenze provenienti dal territorio arterioso si esercitino anche su quello venoso o facendo subire direttamente a questo i contraccolpi della sua mutabilità.

Gli stessi AA. riflettono inoltre che l'*attività propria dei capillari può influenzare a un tempo entrambe le pressioni;* il sistema vascolare non avendo che una definita capacità, il mutamento dell'attività cardiaca può solo far variare la *distribuzione* del sangue nei due territori arterioso e venoso, togliendo all'uno per accrescere l'altro, giacchè, come pompa, non può che aspirare e rifondere (Weber): invece le arteriole precapillari con la loro contrazione aumentano la pressione in due sensi e variano la capacità dei due sistemi nello stesso tempo, col distendere arterie e vene.

Quale è il rapporto numerico pratico tra le cifre di pressione arteriosa e quelle della venosa?

Hédon dà allo stato normale: 1/10, 1/20; Morat e Doyon (Trattato di Fisiologia) trovano i due elementi senza *grande relazione diretta*, piuttosto isolati ed indipendenti, tanto che in condizioni fisiologiche, sperimentali e patologiche spesso l'uno varia e anche fortemente senza che l'altro si risenta.

VARIAZIONI SPERIMENTALI.

I mezzi usati dai fisiologi per produrre condizioni volute e studiare in esse la pressione venosa contemporaneamente alla arteriosa e al comportamento del cuore, diversificano naturalmente molto da quelli dei quali noi potremo servirci per prendere determinazioni nell'uomo. Nell'animale, le pressioni sono côlte direttamente, per mezzo di tubi manometrici semplicissimi, a mercurio (o, nel caso della pressione venosa, con *soluzione anticoagulante*), in grossi vasi (carotide, giugulare esterna, femorale, vena porta) tagliati tra due legature o con un'apertura laterale per cui è introdotta una cannula a T; talvolta il tubo manometrico, in continuazione col *segmento centrale* di una vena prossima al cuore (giugulare interna), misura in realtà la pressione nell'atrio destro non la pressione periferica. Talvolta ancora si apre il torace, e si è quindi costretti a calcolare il valore della pressione negativa sottratto al sistema venoso intratoracico. Per registrare il ritmo cardiaco e le variazioni di volume del cuore, si pratica uno sportello pericardico. Gli animali sono il più spesso in anestesia generale, e se no sofferenti e agitati.

Tutte queste condizioni, troppo semplici e nello stesso tempo troppo artificiose, creano un forte ostacolo al confronto che noi potremo fare tra i risultati ottenuti da questi studiosi e quelli che ci fornirà la clinica; non inutile riuscirà tuttavia fissare e ritenere qualche punto di riferimento, da questi studi complessi, compiuti con una facilità, una precisione inaccessibili al clinico, e che portano a conclusioni, là dove più autori si sono incontrati sullo stesso argomento, chiare ed analoghe.

Le cifre di pressione normale, trattandosi di animali di taglia diversa da quella dell'uomo, non c'interessano: ci interessano variazioni generiche di esse sotto l'una o l'altra condizione.

L'*occlusione e la disocclusione di grossi tronchi vasali* ci dà risultati facilmente attendibili: innalzamento rapido e fortissimo della pressione in quella porzione del vaso occluso nella quale continua ad affluire sangue (parte superiore dell'aorta nell'occlusione dell'aorta toracica, territorio d'origine delle cave superiore e inferiore) che cessa istantaneamente e ritorna al normale non appena si rilevi l'ostacolo, diminuzione forte e graduale di pressione nella carotide e nella giugulare esterna per occlusione della cava inferiore, che rapidamente si innalza al cessar dell'ostacolo — lieve abbassamento nella carotide e nessun mutamento nella cava inferiore se si occluda la superiore. La pressione nella porta aumenta leggermente per occlusione della cava inferiore sopra il diaframma, scema per ostruzione dell'aorta toracica. Occludendo insieme aorta e cava inferiore, aumenta lentamente e costantemente la pressione sia nella porta che nella cava, e riaprendo l'aorta, l'aumento si fa enorme sopratutto nella porta. Occludendo solo la porta, oltre il forte aumento in questa abbiamo anche un aumento modicó nella pressione arteriosa, che cade leggermente alla riapertura.

Il salasso abbassa in modo notevole e pressione venosa e pressione arteriosa; la prima torna al normale assai innanzi la seconda; a questo punto, se si inietta una quantità di soluzione fisiologica, si riconduce del tutto al normale la pressione arteriosa, restando la venosa immutata o' rinnalzandosi solo transitoriamente. Un secondo salasso, seguìto pure da iniezione di soluzione fisiologica, dà: discesa primitiva, e susseguente ritorno al normale, uniforme e contemporaneo, di entrambe le pressioni.

Negli esperimenti in cui era registrata con grafiche anche la scarica sistolica del cuore, si vide: dopo un primo salasso, ridursi di 1/3 circa l'innalzamento delle curve di volume, dopo un secondo ed un terzo a brevi intervalli, man mano che scemava al manometro la pressione venosa, proseguire la diminuzione di riempimento diastolico dell'organo centrale.

Iniettando liquido nelle vene (*pletora idremica artificiale*), a seconda della modalità dell'iniezione abbiamo effetti diversi: Durante l'iniezione, se questa è praticata lentamente e per modica quantità di liquido, si elevano leggermente e per breve tempo sia la pressione arteriosa che la venosa; per la stessa quantità di liquido ma iniettata rapidamente, cresce pochissimo la arteriosa, subito e molto la pressione venosa. In seguito, mentre vediamo progressivamente scendere la pressione venosa che non tarda ad essere ristabilita del tutto al normale, la pressione arteriosa al contrario cresce ancora, anche dopo che l'iniezione è finita, e se a questo punto interveniamo con una seconda iniezione questa non esercita il suo influsso che nel far progredire ancora l'incremento arterioso senza attaccare più la cifra normale di pressione nelle vene. In complesso possiamo dire che *la reazione del sistema venoso alle variazioni artificiali di volume del sangue è immediata, rapida e transitoria, quella del sistema arterioso avviene solo in una seconda fase, è gradualmente progressiva e dura un periodo di tempo maggiore.*

L'iniezione di liquido nelle cavità sierose (*ascite, idrotorace, idropericardio artificiali*) dà effetti che dovremo ricordare per quando prenderemo determinazioni sul malato di *cirrosi* o di *peritonite*, di *pleurite*, di *pericardite essudative.* Iniettando 1 l., 1/2 di liquido in 10' in un cavo pleurico (il liquido ben presto si diffonde per rottura del mediastino) si ha: lieve aumento di pressione nella cava inferiore e nella carotide, nulla nella giugulare; iniettando 3 l. in 5': aumento modico della arteriosa, altissimo in ambedue le pressioni venose. Riestraendo il liquido, tutte si riabbassano, e sono al normale quando appena è estratta una metà della quantità introdotta. In ultimo, pochi minuti prima della morte si ha rielevazione della pressione venosa. In peritoneo, 1 l. di liquido in 5' dà: lieve aumento della pressione nella cava inferiore, nulla nella giugulare nè nella carotide; 2 l. in 17': altissima pressione nella cava, lieve nella carotide, nulla nella giugulare; giungendo a 3 l. in 10', *la pressione della cava ha retrocesso a*

poco più del normale, restando pure leggermente superiore nella carotide. Il liquido si è riassorbito. Se l'iniezione di liquido si fa nel pericardio, dapprima le pressioni venose salgono di poco, di poco diminuendo contemporaneamente la arteriosa; indi da un lato la arteriosa diminuisce, la venosa si innalza in grado notevole, fino alla rottura del pericardio stesso che riporta le condizioni di equilibrio. In questo caso, l'ipertensione venosa può ascriversi o all'*ostacolo meccanico allo svuotamento dei grossi tronchi negli atri*, o all'*impedito lavoro del cuore* nel senso di un *impedimento alla diastole*.

L'*asfissia* osservata nell'uomo *prima di una tracheotomia* o in *operazioni sul cavo pleurico* al momento dell'apertura di questo, oppure provocata negli animali aprendo d'ambo i lati il torace a vaghi tagliati, dà uniformemente: nel primo minuto lieve aumento della pressione arteriosa che in seguito *discende fino alla morte, mentre la venosa salendo la eguaglia;* alla fine in tutto l'albero circolatorio regna una pressione uniforme, eguale nelle arterie e nelle vene, immobile, la così detta *pressione media, pressione d'equilibrio, esercitata dal sangue su le pareti dei vasi*, e che risulta da una sorta di *livellamento agonico* tra le due pressioni (qui per la prima volta vediamo connessi due stati — *ipertensione venosa e insufficienza cardiaca* — la cui relazione in clinica avrà grande importanza); questa regolazione di tensione venosa è sotto un dominio motore nervoso; infatti, in condizioni eguali a quelle sovraesposte, sezionando il midollo, vale a dire escludendo del tutto il centro vasomotore, non abbiamo l'elevamento di pressione preagonico, ma entrambe le pressioni scendono uniformemente; e così sezionando i vaghi e gli splancnici. Eccitando poi gli splancnici recisi, torna a prodursi l'aumento.

L'*eccitamento del vago* (moncone periferico reciso al collo) dà: diminuzione della pressione arteriosa e aumento della venosa in tutti i territori (cava, porta, femorale, vasi renali) *in rapporto con un rallentamento dell'attività cardiaca e una diminuzione dell'energia di contrazione.* Se lo stimolo giunge fino all'*arresto* temporaneo del cuore, la pressione arteriosa scende e continua a scendere fino a che non riprenda il battito cardiaco, poi risale, ridiscende, e alla cessazione dello stimolo risale un po' più su della norma: la venosa in primo tempo discende indi sale e continua a salire fino alla ripresa del battito, di qui la pressione nella cava discende, quella nella porta continua a salire fino alla fine dell'esperimento. L'eccitazione del vago a midollo tagliato dà: arresto del cuore, pressione arteriosa enormemente diminuita, venosa di poco aumentata.

Eccitazione degli splancnici dà: aumento iniziale della pressione arteriosa, indi discesa e in ultimo di nuovo aumento fino alla fine dell'esperienza. La pressione nella vena porta cade un poco, poi risale lentamente o rapidamente, ricade e s'innalza con variazioni che son forse da riferirsi a contrazioni proprie dei vasi portali. Nella cava la pressione resta di poco accresciuta con aumento di resistenza e diminuzione della capacità totale.

Sezione del midollo sopra la prima dorsale dà: diminuzione della pressione arteriosa e della pressione nella vena porta, immutata quella della femorale; in questa infatti si controbilancia l'aumento delle resistenze periferiche dato dalla soppressa azione midollare e la paralisi vasomotoria che dà diminuzione delle resistenze stesse.

Studiando queste *influenze nervose* sulla pressione nelle vene, Plumier crede in complesso di poter conchiudere che: *nè vasodilatazione nè vasocostrizione generalizzata*, che non modifichino l'attività cardiaca, portano modificazioni nello stato di pressione del sistema venoso. Solo attraverso un *indebolimento dell'attività cardiaca* si eleva la pressione venosa; *quando o lo stimolo non sia sufficiente ad alterare la funzione cardiaca o fattori, come il rallentamento del ritmo, d'altra parte la migliorino, la pressione venosa resta immutata.*

I *medicamenti* ed anche talune sostanze abituali dell'alimentazione, come alcool, caffeina, dovevano interessare riguardo all'influenza che potevano avere sulla pressione venosa; e i vari sperimentatori anche fisiologi si sono occupati sopratutto di *cardiotonici, vasocostrittori, vasodilatatori*, e tutti i medicamenti più

in uso nella comune terapia cardiaca e vascolare. Questi, meno la morfina, hanno press'a poco sull'animale da esperimento, il cane, la stessa azione che sull'uomo; perciò noi potremo utilizzare senz'altro i risultati, ricordando solo, per la clinica, le due condizioni costanti sotto cui si producono gli esperimenti e che quasi mai ritroveremo al letto del malato: l'introduzione dei medicamenti per la via endovenosa, e la primitiva sanità del cuore e dell'apparecchio vascolare degli animali su cui si opera.

L'*adrenalina* in dosi non molto forti rallenta e rinforza le contrazioni e dà aumento lieve e transitorio della pressione venosa, in dosi alte dà *ipertensione venosa in relazione con un certo grado di inibizione cardiaca.*

La *strofantina*, la *digitossina*, non modificano se non di poco, a dosi mortali, la pressione venosa, nel periodo di arresto del cuore.

I *nitriti* (*nitrito d'amile, trinitrina*) accelerano il ritmo cardiaco deprimendo le terminazioni motorie sia arteriose che venose, e dànno così diminuzione di entrambe le pressioni o della sola arteriosa.

Il *peptone*, altamente tossico, se somministrato senza morfina, produce gravi stati di agitazione e dispnea, convulsioni, e nel medesimo tempo aumento rilevante della pressione venosa; ma quest'ultimo sarà qui prodotto dall'intossicazione miocardica o non semplicemente dagli sforzi muscolari, dalle espirazioni violente? Somministrando il peptone contemporaneamente a una dose di morfina, l'elevazione di pressione venosa manca del tutto; ma è ciò dovuto solo alla soppressione delle influenze meccaniche o all'azione deprimente della morfina?

Il *cloralio*, il *cloroformio*, lo *strofanto*, non dànno ipertensione venosa se non nelle dosi mortali, poco prima dell'arresto definitivo del cuore.

La *digitale* agisce nello stesso senso dell'adrenalina e dell'eccitazione elettrica del vago.

La *pituitrina*, la *caffeina*, la *stricnina*, hanno influenza solo nelle dosi più tossiche.

La *morfina* è, come abbiamo detto, un deprimente cardiaco e generale; a piccole dosi deprime solo la pressione arteriosa, in dosi più alte anche la venosa per meccanismi motori periferici fuori di ogni azione del midollo e con meccanismo analogo a quello della nitroglicerina.

L'*alcool* ha azione simile a quella morfina, ma connessa al turbamento dell'attività cardiaca.

Riassumendo le ricerche sperimentali, noi trovammo: *ipertensione o ipotensione venosa* in: a) *disturbi di circolo* locali o generali, da causa meccanica (risultati che era facile indurre preventivamente da leggi di idraulica; b) e inoltre esclusivamente per alterazione della funzionalità cardiaca, passeggiera o duratura (crampo, ipertono o ipotono miocardico, insufficienza incipiente o conclamata). Solo i deprimenti in genere (morfina, nitriti) agiscono sulla pressione venosa per *meccanismo periferico* (depressione delle terminazioni nervose vasomotorie).

LA PRESSIONE VENOSA NELL'UOMO.

STRUMENTI - CIFRE DI TENSIONE NORMALE.

Per determinare il valore della pressione nelle vene dell'organismo umano e le eventuali alterazioni patologiche, una prima difficoltà si presenta: la ricerca del metodo di misura.

Gaertner (1904) proponeva di *elevare un braccio fino a che una vena ben evidente del dorso della mano, svuotandosi, impallidisse;* e calcolava la pressione nell'orecchietta destra dall'*altezza raggiunta dalla mano rispetto al livello dell'orecchietta stessa* (quarta o quinta costola) in cm. H_2O. Questo metodo fu giudicato sufficiente in casi gravi con alterazioni di alto grado, almeno come prima misura di orientamento.

Ma tentativi più complessi si diressero in seguito ad applicare alla pressione venosa press'a poco lo stesso principio su cui si basa la misura corrente della arteriosa: *comprimere*, con un mezzo qualsiasi, la parete vasale fino a obliterazione del lume, e leggere *o la pressione esercitata al punto in cui il sangue non defluisce, o, decomprimendo lentamente, appena supera la resistenza e riprende a scorrere.*

Oliver (1898) primo volle utilizzare un apparecchio (*emodinamometro*) da lui costruito per la misura della pressione arteriosa. Un *piccolo sacco di gomma cilindrico* pieno d'acqua è fissato per una base internamente alla sommità di una coppa di metallo che viene a appoggiarsi sulla superficie della zona in esame; *facendo scendere il cilindretto* a mezzo di una vite, la base inferiore piatta si applica sul segmento di vena prescelto ed esercita la pressione; l'interno del cilindro è in rapporto con una estremità di un piccolo tubo manometrico orizzontale contenente una colonnina di *liquido indicatore* (alcool assoluto più leggero). Essendo l'altro estremo del tubicino chiuso da un turacciolo resistente, l'apparecchio funziona con la *trasmissione ad aria compressa*, gli spostamenti della colonnina lungo una scala millimetrica annessa e pure orizzontale misurano il grado di compressione esercitato, ed il dito strisciando sulla pelle in corrispondenza della vena ne apprezza volta a volta il turgore e lo svuotamento. Il manometro si riporta allo O dopo ogni determinazione aprendolo e mettendolo in rapporto con la pressione atmosferica;

FIG. 1.

influenze dovute alla *temperatura* non contano perchè si esercitano nello stesso tempo ai due estremi della colonna liquida; l'apparecchio, data anche la qualità del liquido indicatore, è sensibilissimo.

Frey, Sahli, Recklinghausen, perfezionando un antico modello di sfigmomanometro di von Basch, introdussero la variante di lasciare il cilindretto aperto ai due estremi sui quali si applicano due membranelle di caucciù o intiere e continue oppure interrotte da due aperture corrispondenti; l'una, inferiore, circoscrive semplicemente un tratto di superficie cutanea intorno alla vena, l'altra, ricoperta da una placca di vetro, lascia osservare i mutamenti che avvengono nel tratto di vena direttamente sottoposto alla pressione. L'ampolla è in rapporto con una pompa ad aria e un manometro ad acqua; insufflando aria nell'interno dell'ampolla e aumentandovi la pressione, si legge il valore di questa al manometro nel momento in cui la vena si anemizza. De Meyer non trova a questo dispositivo altra causa d'errore che lo spessore dei tegumenti esterni che talvolta lo rende di difficile applicazione.

Nell'apparecchio analogo di *Hooker* e *Eyster* l'ampollina è sostituita da una specie di *cameretta* formata da una cornice di alluminio nel cui quadro sono tese le membrane di caucciù perforate al centro, nella superiore delle quali è inserito il quadratino di vetro per l'osservazione. La cornice si applica esattamente adat-

tandosi alla forma del braccio con due bordi concavi, è allacciata con striscie di cuoio e aderisce alla pelle mediante glicerina. Gli AA. sottoposero a controllo i dati forniti da questo dispositivo, praticando misurazioni in animali contemporanea-

Fig. 2.

mente con esso e col metodo cruento di fisiologia applicati su vene vicine; non ebbero se non piccolissime differenze di valori.

Worth Brown (1918) adoperando l'apparecchio suddetto sostituisce all'acqua del manometro *bromoformio e tetra bromuro di carbonio.*

Sewall adottò per esercitare la compressione un piccolo bottone di ebanite sor-

C
B
A
D
E
C
F

Fig. 3.

montato da un cuscinetto di gomma (quest'ultimo, interponendosi a guisa di minuscola camera d'aria tra la vena e il bottone, doveva servire a correggere l'influenza dei vari spessori di tessuti molli, assai più sensibile se si usi un disco rigido). A dosare e registrare la pressione esercitata, il bottone è connesso con un

apparecchio a molla, intieramente metallico, e come un tutto rigido si applica sulla vena dopo che questa è stata svuotata col semplice strisciare di un polpastrello; ottenuto in un punto l'accollamento delle pareti venose, si fa regredire man mano la compressione, finchè di sotto l'ostacolo il sangue riprenda a fluire; a questo punto si legge la pressione.

L'A., come anche Hooker e Eyster, raccomanda di far rapidamente seguire i due tempi di ogni determinazione, giacchè contro il punto occluso continua a affluire sangue dalla periferia e rigonfia la vena; in breve il bottone si solleverebbe, indicando un valore più elevato che non quello reale.

Di un diverso artificio si valgono altri AA., come *Roethlisberger e Frank e Reh*, ancora a dispositivi incruenti; essi comprimono e fanno rigonfiare le vene di un avambraccio a mezzo di un *bracciale pneumatico* quale si trova nei comuni sfigmometri. Roethlisberger pone semplicemente questo bracciale al polso del soggetto, facendo tenere l'avambraccio perpendicolare al piano di un tavolo e le dita ripiegate; aumentando la pressione nel bracciale, le vene superficiali s'inturgidiscono; tornando a diminuirla grado grado, esse tornano, di solito bruscamente, a sparire; allora si legge l'altezza della pressione al manometro. Frank e Reh creano

FIG. 4.

un complesso tipo di manometro, che varrebbe a introdurre per primo una *registrazione grafica* della pressione venosa. Schematicamente; un primo bracciale, quale è stato descritto, si lega al di sopra della piega del gomito, e un secondo intorno all'avambraccio, aderente lassamente senza stringere, in rapporto con un apparecchio scrivente.

Esercitando una compressione lieve crescente nel primo, fino a che non sia intralciato il circolo venoso superficiale dell'avambraccio, l'equilibrio del secondo bracciale non se ne risentirà; ma non appena l'ostacolo determini un certo grado di stasi, l'indice si sposterà abbandonando l'ascissa primitiva e durerà ad innalzarsi finchè duri e si accresca la condizione predetta.

Quasi tutti i sistemi appartenenti a questa categoria, all'infuori di quello di Frank e Reh, si mostrano già alla descrizione infirmati da un'incertezza principale: quella del *rilievo dei segni* riguardanti la vena. Infatti qui noi non abbiamo come per le arterie alcun segno esteriore, veramente obbiettivo, della pressione interna; si tratta di un elemento nascosto, senza fatti accessibili, senza nessun punto di repere; per il quale occorre arguire con la vista, apprezzare col tatto, giudicare dal maggiore o minore appiattimento di un tratto vasale, da trasparenze azzurrognole, da un'ombra trascorrente sulla cute al di sopra della vena in esame, tutti elementi intieramente abbandonati a un criterio subbiettivo, la cui determinazione gli AA. stessi circondano di sì infinite precauzioni che sarà difficile sapere quando

il dato ottenuto sia degno di fiducia. Senza contare che spesso, in individui obesi o edematosi, in donne, in bambini, non potremo trovare una vena tanto superficiale e apparente da prestarsi a tali determinazioni.

Un altro tipo di dispositivo, non più *indiretto incruento* ma *interno* al lume venoso come per le determinazioni fisiologiche, ovvia a questi inconvenienti senza evitarne necessariamente altri. Il principio è assai simile a quello che regolava le misurazioni dirette cruente sull'animale; solo alla cannula intercalata entro il tragitto venoso o messa sulla continuazione diretta della vena recisa è sostituito un ago di grosso calibro che penetra senza interrompere la continuità della vena ed è posto in rapporto con un manometro. Due sono gli apparecchi ideati con questo sistema: il primo — costruito da Moritz e Tabora — consta di: un unico tubo di vetro, verticale, a grosse pareti e lume ristretto, continuato all'estremità inferiore da un tubo di gomma munito di una pinza a molla e terminante con un innesto metallico; il tutto ripieno di soluzione fisiologica sterile; un ago a largo diametro fornito di rubinetto, che si immette dapprima nella vena senza che questa abbia ancora connessione col manometro; una volta penetrato e stabilito sicuramente nel lume, vi si innesta l'estremo metallico del tubo di gomma e solo in ultimo si apre la pinza a molla permettendo libera comunicazione col manometro. Dalla vena non fuoriesce sangue, ma invece 1 cm., 1 cm. 1/2 in altezza del liquido del manometro scorre in essa ad ogni determinazione, come per una minuscola fleboclisi. L'altezza del liquido rimasto nel manometro indica la pressione nella vena. Per ovviare all'errore di capillarità del tubo manometrico, gli AA. vi connettono un *serbatoio* a largo diametro che si mette in rapporto col manometro quando già è stabilita la comunicazione tra questo e la vena; fanno un lungo calcolo anche per detrarre l'errore di capillarità dell'ago, e per stabilire lo O del manometro all'altezza dell'atrio destro applicano al basso della scala millimetrica scorrevole una livella ad acqua orizzontale la cui bacchetta con l'estremo interno s'appoggia alla parete costale nel punto sotto il quale si crede trovarsi l'atrio destro.

E un sistema di *contatto diretto* tra due liquidi e realizza quasi le condizioni di un'esperienza di fisica, stabilendo nulla più che un *sistema di vasi comunicanti*. Il secondo — manometro di Claude —, dapprima immaginato per la misura della pressione del liquido cefalorachidiano, è un semplice piccolo manometro metallico, assai pratico per la facilità di disposizione e di trasporto, cui, per applicarlo alla misura della pressione venosa, si aggiungono tubo ed ago come nell'apparecchio precedente; qui naturalmente, non essendovi liquido nel manometro come nel vaso col quale è messo in relazione, il rapporto tra le due parti del sistema muterà essenza: non è più un meccanismo di comunicazione *immediata, liquido a liquido, ma mediata con l'interposizione dell'aria compressa.*

A questo secondo gruppo di metodi altre obbiezioni possono farsi: innanzi tutto — inconveniente grave nella pratica — essi procurano ogni volta un dolore, sia pur piccolo, al malato, e questi, specialmente se cardiaco e scompensato, vale a dire là dove a noi più interesserebbe ottenere il dato clinico, può rifiutarvisi o risentirne agitazione dannosa.

Anche ad infermo docile noi non potremo mai, con questi mezzi, usufruire della misurazione della pressione venosa correntemente come della arteriosa, più volte nel medesimo soggetto, più volte in un giorno o in un'ora. E d'altra parte nemmeno la precisione del metodo, assai maggiore certo che nell'altro genere di misure, può però dirsi del tutto matematica; infatti nel paragonare il sistema così ottenuto a un'esperienza di fisica per mezzo di vasi comunicanti, noi dimenticavamo un requisito assai importante: l'equilibrio, la stabilità finale di tutto l'apparecchio; nel nostro rapporto artificioso *uno dei due elementi non sta mai in riposo ma è sempre uniformemente scorrevole innanzi allo sbocco di comunicazione*, l'equivalenza è solo apparente, si tratta quivi di una pressione *dinamica* non più *statica.*

Quali appunti particolari poi a ciascuno dei due apparecchi, porremo in evi-

denza: per quello di Claude la minore esattezza che è attributo generale dei manometri metallici in confronto di quelli a liquido, e la scarsa praticità per quello di Moritz che trasforma la tecnica di una semplice puntura venosa, rapida in qualunque momento e con precauzioni comuni, in una vera per quanto minima trasfusione; certo lo sterilizzare completamente il tubo manometrico, contenente e contenuto, prima di ogni determinazione, non deve, ad es., agevolare la prova.

A parte, come un apparecchio che non rientra nè nell'uno nè nell'altro dei gruppi ora distinti, è quello che Bailliard (1918) immaginò per misurare la pressione nella *vena centrale della retina* (*dinamometro oculare*). Questa è l'unica di tutto il corpo che *pulsi fisiologicamente* e perciò, studiando la *circolazione venosa del fondo dell'occhio*, egli pensò trovarvi un prezioso punto di repere per giudicare addirittura, attraverso la *vena oftalmica*, della *pressione venosa intracranica*. È naturalmente un mezzo incruento ma necessita conoscenza e pratica dello esame del fondo dell'occhio.

Risultati forniti da strumenti così fondamentalmente diversi non possono essere che disparati e mal comparabili; già per le cifre di pressione normale essi vanno dallo 0 ad addirittura 17 cm. H_2O. Gaertner col suo metodo dava circa 9 cm. di differenza di altezza tra il braccio sollevato e l'orecchietta. Recklinghausen, determinando la pressione nelle vene dell'avambraccio press'a poco eguale alla distanza perpendicolare tra mano e articolazione sternoclavicolare, la trovava eguale a 0, e ne concludeva che «non vi è di là dei grossi tronchi venosi pressione negativa data dal vuoto toracico nè pressione positiva per l'elasticità e la contrazione delle pareti delle vene». Volendo poi calcolare la pressione a livello della orecchietta destra, aggiungeva alla cifra trovata nelle vene della mano l'altezza in cm. d'H_2O della distanza, sempre perpendicolare, tra articolazione sternoclavicolare e orecchietta destra (terza costola), dicendo che *non vi è allo stato normale nelle vene del braccio altra pressione che quella della colonna idrostatica sanguigna*. Hooker e Eyster trovarono valori da 2 a 16 cm. con media tra 4 e 9, Moritz e Tabora da 1.1 a 8.7 fino a 10 cm. (media 5.2), Frank e Reh tra 1 e 6 cm., Claude, Porak e Rouillard una media di 17 cm. Un gruppo di autori francesi (Villaret, Saint-Girons e Grellety-Bosviel, Jacquemin-Guillaume, Descomps) con l'apparecchio di Claude, una media di 13 cm. nell'uomo, 12 nella donna. Gley 5-15 mm. Hg., Leconte e Yacoel con l'apparecchio di Claude 12 cm. nella donna, 14 nell'uomo. Arnoldi con l'apparecchio di Moritz 77 mm. H_2O., Kroetz pure con l'apparecchio di Moritz e Tabora tra 10 e 90 mm. H_2O.

Variazioni della pressione venosa per stati fisiologici diversi.

Le troviamo accennate preliminarmente in tutti i lavori che si occupano delle variazioni patologiche della pressione, e trattate ampiamente e esclusivamente in alcuni studi di fisiologi.

Innanzi tutto, la *posizione del braccio* in cui la determinazione è presa influenza in maniera ovvia il valore della pressione, facendolo diminuire fino allo 0 con l'innalzamento del braccio sopra il piano del corpo e aumentare enormemente abbassandolo sotto questo piano.

La *compressione nelle vene a valle dell'apparecchio* di misurazione aumenta la pressione venosa (da 7.7 a 10.3 cm. in un caso di Arnoldi); Leconte e Yacoël spiegano questo fatto col *rilasciamento delle valvole venose* sotto la compressione esagerata.

In rapporto ai due *momenti dell'attività respiratoria*, la maggior parte degli AA. si trova d'accordo nel riferire che la pressione venosa *cresce durante l'espirazione e scema durante l'inspirazione;* già secondo Gaertner la pressione negativa nel torace doveva produrre aumento di pressione nell'atrio destro. Alcuni respiri prolungati susseguentisi fanno pure crescere notevolmente la pressione venosa (Roetlisberger). Sewall invece, indipendentemente dal suo metodo generale di misurazione della pressione venosa, per studiarne le variazioni durante i movimenti

respiratori usò un mezzo molto semplice: applicando l'*estremo ingommato di una piccola leva costituita di una striscia di carta dura sulla pelle al di sopra di una vena*, la leva rimane quasi in diretto contatto con questa; e l'A. nota anzitutto che *il flusso del sangue nelle vene periferiche è lungi dall'essere una corrente costante*, ma che *vi è sempre una più o meno netta vibrazione della leva sincrona alla pulsazione arteriosa*. Egli spiega questo con l'ipotesi che *contemporaneamente ad ogni pulsazione cardiaca vi sia una dilatazione delle arteriole;* e osserva tali vibrazioni della leva *più chiare durante una fase del respiro che nell'altra* (respirazione forzata). *Con l'inizio dell'inspirazione la leva comincia a salire, e raggiunge la massima altezza poco dopo il principio dell'espirazione;* il riempimento inspiratorio si dimostra solo sotto date condizioni (vene rilasciate, piene solo parzialmente, arteriole ben dilatate) e sopratutto quando la mano, immersa poco prima della determinazione in acqua calda, si presenta arrossata; su una mano pallida e fredda la leva non ha alcun movimento. L'onda inspiratoria è più chiara la sera, e secondo condizioni del circolo generale variabili per lo stesso soggetto; *diminuisce dalla mano per l'avambraccio fino al cubito, e nel braccio talvolta si vede un parziale collasso in inspirazione profonda.* Lo stesso accade per le vene del piede, meno evidentemente, con ritardo della curva al principio dell'inspirazione. L'A. praticò determinazioni su 100 individui, dai 17 ai 75 anni, la metà sani, gli altri affetti da malattie croniche varie; trovò netto aumento inspiratorio in 44 casi, piccolo aumento in 16, in 25 (nei quali rientravano 1/4 dei soggetti sani), nessun movimento, in quattro casi movimenti susseguentisi in diversi periodi della stessa inspirazione, diminuzione di pressione inspiratoria in 11, dei quali però nessuno era sano ma tutti affetti da malattie interessanti l'apparato circolatorio (scompenso, arteriosclerosi); l'A. pensa che tali onde respiratorie in genere non sieno che *onde simili propagate dalla corrente arteriosa;* infatti *comprimendo col pollice la radiale mentre la leva è in movimento, questa improvvisamente si arresta, invece occludendo la vena prossimalmente, le oscillazioni continuano fino a che il vaso è così disteso da non poter più risentire alcun mutamento di pressione.* In una donna, in coma per meningite cerebro-spinale, in cui le pulsazioni della leva erano regolari e sincrone al polso radiale, si aveva una caduta immediata della leva dopo ogni intermittenza del polso; ogni volta che la paziente era presa da convulsioni generali, precedendo di parecchi secondi ogni convulsione, il moto cardiaco diminuiva d'ampiezza, la leva scendeva gradualmente e la vena diveniva più piccola. Si interpretò il fatto con l'ipotesi che ogni volta il tetano dei muscoli volontari fosse preceduto da uno spasmo delle arteriole.

Il riempimento inspiratorio delle vene è più pronunziato con la respirazione costale che con la diaframmatica; l'A. pensa che questo fatto, e quello non ancora bene studiato dell'apparente ritardo del comparir dell'onda nel piede possano, per la questione ancora discussa della *genesi delle onde respiratorie della pressione arteriosa*, portare un argomento in favore dell'*origine meccanica.*

Vicino a questi fatti osservati nella pressione venosa durante il respiro normale o esagerato, si possono porre due esperienze di Hooker, compiute dall'A. su sè medesimo per rilevare eventuali influenze esercitate sulla pressione venosa da variazioni della pressione endotoracica sperimentalmente provocate: respirando per ½ h., 1 h. entro una maschera in cui era fatta una pressione superiore alla norma di 5 cm. in inspirazione, di 20 in espirazione, la pressione venosa saliva rispettivamente di 6 e 7 cm., più rapidamente nei primi 5 m', e ricadeva con prontezza una volta ristabilite le primitive condizioni. Diminuendo la pressione a -18 cm. in inspirazione e -11 in espirazione, la pressione venosa scendeva di 3 cm. in 20'; a -20 e -13, 3 cm. nei primi 5', poi più lentamente 7 cm. in un'ora; tornando al normale alla fine delle esperienze. L'A. considerò queste alterazioni puramente meccaniche, pensando che se dovesse entrarvi un vero disturbo respiratorio, questo nello spazio di un'ora certo si compenserebbe.

Primo Recklinghausen richiamò l'attenzione su diversi valori che potevano aversi nel medesimo soggetto a seconda della *stazione del corpo,* supino, seduto

od in piedi; egli prescriveva, in qualunque positura si prendesse la determinazione, di detrarre dalla cifra ottenuta sulle vene del dorso della mano la differenza in cm. d'acqua che separa il livello di questa verticalmente dall'articolazione sternoclavicolare. Jacquemin-Guillaume nota le medesime differenze. Villaret, Saint-Girons, Grellety-Bosviel, facendo passare il soggetto nel corso della stessa determinazione dalla posizione supina alla seduta, hanno un aumento da 12, 15 cm. a 18, 25, 30. Leconte e Yacoël da 15 a 19, a 22, Barach e Marks in 26 individui normali 3.5 cm. nel decubito supino, 8 e 18 in stazione eretta.

Hooker invece non attribuisce alcuna importanza alla diversa posizione, ma solo allo stato coincidente di *sonno* o di *veglia;* egli pensa che l'effetto della stazione eretta, ad es., potrebbe essere di *abbassare l'atrio destro* rispetto all'angolo sottocostale, in tal caso dovremmo avere pressione inferiore nella stazione eretta, mentre è il contrario; trattandosi di individui degenti da qualche tempo in letto, Hooker attribuisce piuttosto la relativa ipotensione venosa che in questi si ritrova alla *diminuzione dell'attività muscolare.* Sewall ammette la *gravità* come fattore di resistenza sopratutto per quel che riguarda l'equilibrio tra *area venosa splancnica e area venosa periferica;* egli considera queste due sezioni del sistema venoso come compensantisi a vicenda, l'ultima soggetta a rapide variazioni dall'estrema dilatazione al vuoto completo per influenze che vengono dall'esterno, la prima quasi tagliata fuori da ogni stimolo esteriore e di capacità tale da adattarsi a contenere essa sola il sangue di tutto il corpo.

Diverse condizioni meccaniche si stabiliscono pure facendo mutare la posizione di altri membri che non quello sul quale si determina la pressione: per es. *elevando il braccio destro sopra la testa,* Sewall vide che *aumentava la pressione nella mano sinistra rimasta in riposo,* e lo attribuì ad aumento di pressione nella cava superiore. Alzando una gamba su una sedia non vide aumento, ma facendole sollevare entrambe sul piano del letto fino ad un angolo di 35°, tanto questo autore che Leconte e Yacoël e Oliver trovarono un aumento considerevole, da 15 a 18 a 29 cm.

Hooker, esperimentando su giovani sani e in malati di malattie chirurgiche che giacevano da tempo immobili, trovò egualmente nelle più varie condizioni di riposo o di lavoro fisico e mentale, che la pressione venosa ascendeva un po' irregolarmente (con una piccola caduta dopo il mezzogiorno) da 10 cm. il mattino prima di alzarsi a 20 la sera; nei soggetti degenti le cifre erano un poco minori ma seguivano lo stesso ritmo. Queste variazioni diurne procedendo corrispondentemente a quelle della pressione arteriosa, Hooker reputa che sieno contrarie al principio stabilito dietro esperienze sugli animali, che cioè *la pressione venosa varia passivamente in senso inverso alla variazione delle resistenze periferiche;* infatti la pressione arteriosa minima si innalza durante il giorno, e se il suo valore esprime veramente la vasocostrizione periferica, la pressione venosa dovrebbe variare inversamente e non parallelamente ad essa.

Lo stesso A. prese misure comparative durante il sonno diurno di un operaio che aveva lavorato nella notte e dormì poco tempo agitato: la pressione venosa non subì variazione notevole. Ma in due altre prove durante un lungo e profondo riposo diurno e nel sonno notturno, la pressione cadde progressivamente a cominciare da quando l'uomo si era addormentato. Un'osservazione supplementare occorse all'A. di poter fare sul suo soggetto: nel sonno, le vene della mano apparivano dilatate, e vi si notava una *pulsazione* facile a far scomparire completamente se si comprimeva il vaso dalla periferia, non dal centro; il che dimostrerebbe, analogamente a quanto aveva sostenuto Sewall, trattarsi di pulsazione trasmessa dalle arteriole attraverso i capillari dilatati. Hooker non vide mai questo fenomeno prodursi nel suo malato durante la veglia; il mattino allo svegliarsi trovava una considerevole riduzione di calibro della vena (da 4.5 a 1.2 mm.) eguale anche in quel caso in cui il sonno era stato breve ed inquieto e non si era avuta discesa della pressione venosa; questa si dimostrò di valore eguale prima e dopo la venocostrizione.

L'A. ne deduce naturalmente che non vi sia rapporto diretto tra il calibro di una vena ed il valore della sua pressione interna.

Anche *riscaldando e raffreddando la mano*, Jacquemin Guillaume non trova nessuno o scarsi mutamenti, che non vanno al di là di un grado, nella pressione venosa; Hooker osserva durante l'aumento e la diminuzione del volume di una vena provocati dal variare della temperatura variazioni anche della pressione ma, che non corrispondono nè direttamente nè inversamente ai mutamenti della temperatura. Sembrerebbe, quanto contrariamente a quel che accade per la pressione arteriosa, che qui il *tono vasale* addirittura non influenzi l'entità fisiologica pressione. Sewall a questo proposito pensa che *quando una vena diviene più piccola per contrazione attiva delle sue pareti, in essa la pressione tende a risalire; quando la diminuzione di calibro dipende da diminuito afflusso arterioso, la pressione cade.* Egli ha notato un aumento temporaneo di pressione nelle vene dilatate di una mano tenuta immersa nell'acqua calda, e arrossata; ma l'elevazione di pressione cessa bentosto mentre le vene permangono dilatate.

Le ricerche e le considerazioni più numerose furon fatte da quasi tutti sulla *reazione che la pressione venosa presenta agli sforzi, agli esercizi e al lavoro muscolare* anche scarso e di breve durata; tutti sono d'accordo nel trovare che anche un minimo movimento, contrazioni muscolari nel braccio in cui è presa la determinazione e che giace immobile, bastano a alterare l'esattezza di una determinazione, innalzando i valori di 1-2 cm.; si consiglia infatti per le prove la posizione strettamente orizzontale non solo per la parità di livello tra braccio e cuore ma anche pel completo rilasciamento muscolare, e si raccomanda all'individuo di tenere la maggiore tranquillità possibile per un momento, giacchè anche i colpi di tosse provocano una lieve ipertensione passeggiera. Jacquemin-Guillaume ha veduto aumentare la pressione venosa di uno, due cm. in un braccio facendo eseguire esercizi muscolari moderati all'altro braccio e alle gambe senza che gli arti abbandonassero il piano del letto (per non fare intervenire l'influenza di un mutamento di posizione). Sewall trova invece che *quando le due mani sono tenute al medesimo livello, il lavoro dell'una non fa aumentare la pressione nell'altra.* Egli ha determinato la pressione venosa nella stessa mano prima e dopo il lavoro (consistente nello stringersi e rilasciarsi alternato per ½ m'): le vene appaiono dapprima diminuire di calibro, indi rapidamente si riempiono (aumento di afflusso del sangue per dilatazione arteriosa locale), la pressione va da 3.4-3.8 a 5.3-5.4 mm. e persiste elevata più di un minuto dopo la cessazione dell'esercizio. Nell'esperimento in cui la pressione venosa in una mano cresceva portando l'altra al di sopra della testa, l'aumento era assai più spiccato se nel medesimo tempo i muscoli del braccio si facevano contrarre e rilasciare alternatamente.

Un esercizio moderato di tutto il corpo, per es. una passeggiata, dà aumento maggiore o minore a seconda delle condizioni dell'apparato circolatorio all'inizio dell'esperimento: da 3.4 a 4.2 cm., da 4.2 a 4.5. Un esercizio violento ed esauriente (rapido curvarsi del corpo con contrazione di tutti i muscoli, eccetto quelli dell'arto superiore su cui si opera), dà aumento deciso della pressione, da 3.9 a 5.3. La pressione venosa dunque secondo queste esperienzie crescerebbe costantemente per ogni lavoro, a differenza della arteriosa che aumenta solo a seconda del grado di fatica. Sewall interpreta questa elevazione venosa come segno di sforzo da parte del cuore destro (atrio), e pensa che anche la dispnea da sforzo nei cardiaci, quella di persone sane in altitudini elevate, riconoscano la medesima origine.

Hooker dedica un lavoro per intiero allo studio degli effetti dell'esercizio muscolare sulla pressione venosa; e adopera come materiale d'esperienza per l'uomo un *biciclo immobile* su cui l'individuo si mantiene in equilibrio tenendo una mano sulla maniglia e prestando l'altra libera il più rilasciata possibile alle determinazioni: è un esercizio faticoso, violento, accompagnantesi a sudore e dispnea, dura da 11 a 52 m'; l'A. ne ricavò un accrescimento graduale della pressione da 7 a 11 cm. con discese passeggiere nei momenti di respiro profondo e lento; l'aumento poteva iniziarsi subito appena cominciata l'esperienza, raggiungere il massimo verso la metà e ridiscendere sulla fine sin quasi al normale. In esperienze

praticate sull'animale, provocando l'attività di un solo gruppo di muscoli con lo stimolare i rami periferici dello sciatico alla loro uscita dal bacino, era risultato un comportamento un poco differente: ascendere acuto della pressione con accelerarsi del respiro, indi caduta per tutta la durata dell'esercizio a 2 cm. sopra il controllo.

L'A. emette parecchie ipotesi intorno al meccanismo ed al determinismo, l'*indicazione specifica* dell'ipertensione venosa da sforzo: è l'effetto di un *accresciuto tono venoso da messa in circolo di prodotti catabolici*, specialmente anidride carbonica, che agiscano direttamente sulle vene? Si avrebbe in questo caso un'azione contraria a quella che ha lo stesso gaz sulle arteriole e i capillari, in cui provoca un abbassamento del tono vasale; e l'effetto è troppo rapido per costituire veramente un fenomeno asfittico, per questo occorrerebbe un periodo protratto di disagio con sufficiente accumulo di prodotti venocostrittori. Si tratta di un'*espressione del sangue venoso dai vasi delle membra?* Con questo si potrebbe spiegare anche l'aumento di pressione venosa, di breve durata, avuto in cani dopo un massaggio. Una *vasocostrizione splancnica* che invii maggior quantità di sangue al territorio venoso producendovi come una pletora? Infatti l'eccitazione dello splancnico porta aumento della pressione venosa senza alterare la arteriosa nè il polso; l'A. però in esperienze condotte sullo stesso tipo di queste in animali, nonchè altri sperimentatori, trovarono che *nell'ipertensione venosa da sforzo contrariamente a quella da eccitazione dello splancnico, contemporaneamente alla pressione venosa anche la arteriosa cresce.* O non deriverà piuttosto da *accelerazione dell'impulso cardiaco* con decrescenza di volume del cuore? Il taglio dei vagli in due animali, accelerando il ritmo, fece aumentare la pressione venosa di 1 cm. insieme alla arteriosa. O, finalmente, si immaginerà un *adattamento funzionale alla maggior richiesta di sangue dai muscoli attivi?* Per qualsiasi via, l'A. non trova questo fenomeno molto in accordo col concetto generale che si ha del sistema venoso quale serbatoio del sangue che mantenga la pressione nutritizia del cuore. Potrebbe riguardarsi questa come un'alterazione solo transitoria analoga a quelle che si osservano dopo stimolazione di nervi sensitivi, ipodermoclisi, ecc., tuttavia si mantiene per un tempo considerevole, per tutta la durata del lavoro.

Secondo gli americani Clark, Sewall, Oliver, Hooker, si osserva *passeggiero* aumento della pressione venosa durante la *digestione*. A priori, dopo l'ingestione di cibo, avendosi vasodilatazione splancnica, deve seguire una vasocostrizione somatica; Oliver constatò che *nei primi 20 o 30 m' la pressione venosa diminuisce, in seguito si innalza mentre al contrario si abbassa la pressione arteriosa media.* Sewall praticò esperienze su 21 individui, 7 sani e 14 ammalati di malattie varie interessanti il cuore e le arterie, e stabilì in genere *due classi di reazioni digestive* con effetti opposti: 1) diminuzione della pressione per 2-3 h., poi riascesa graduale e ritorno alla norma in 4 h. circa; 2) aumento immediato della pressione venosa, che si mantiene per 3 h., ritorno graduale allo stato precedente. Possiamo pensare per spiegare quest'ultimo fenomeno o a un *accresciuto afflusso di sangue per le arteriole dilatate* oppure a *diminuzione dell'efflusso per le vene in seguito ad ipertensione nell'atrio destro*, questa a sua volta occasionata da un *eccesso momentaneo di afflusso del sangue dai visceri addominali*: sarebbe una specie di *blocco* relativo nelle vene superficiali, segno di insufficienza degli apparati cardiaco e respiratorio insieme. L'A. non trae conclusioni generali dal rilievo dei due differenti tipi di reazione in ammalati e gruppi di ammalati diversi; ebbe forte aumento della pressione venosa contemporaneamente ad abbassamento della arteriosa in un grosso *aneurisma dell'aorta ascendente*, aumento notevole in uno *scompensato da stenosi aortica e mitralica* con pressione arteriosa irregolare non misurabile, diminuzione più o meno accentuata con abbassamento (di 5-15 mm.) anche della arteriosa, alta nella maggior parte dei casi (140-220 mm.), in *vizi valvolari ben compensati* con o senza interessamento renale, e in *arteriosclerotici*. Anche Jacquemin-Guilaume in un solo caso studiato trovò

aumento leggero della pressione venosa 1h e 1h e ½ dopo il pasto, di pari passo con eguale aumento della arteriosa.

Leconte e Yacoël misurarono la pressione nelle vene dell'*arto inferiore*, e la trovarono ordinariamente *superiore di* 3-5 *cm.* a quella del braccio corrispondente. Levando l'infermo a sedere la pressione saliva da 15 a 22 cm., e in posizione eretta fino a 35. Hooker invece la afferma *negativa nelle vene del dorso del* piede in posizione verticale, e giudica che causa ne debba essere l'*insufficienza della spinta cardiaca da sè sola a elevare la colonna sanguigna fino al cuore;* nel meccanismo circolatorio normale prende parte la cooperazione dei muscoli volontari delle gambe, infatti vediamo anche una piccola attività di questi far crescere la pressione da -21 fino a quasi positiva (-1) e ancor più se il soggetto si mette addirittura a sedere; una contrazione volontaria dei muscoli senza movimento delle membra dà solo un minor grado di aumento. Se il soggetto rimane in posizione supina, piegando le ginocchia e le coscie la pressione cade notevolmente. Sospendendo il respiro, la pressione venosa nell'arto inferiore sale a 15 cm.

Jacquemin-Guillaume prese due determinazioni di pressione in donne durante la *mestruazione*, senza controllo sui medesimi soggetti in periodo intermedio; crede che *le epoche mestruali non influenzino notevolmente la pressione venosa.*

ALTERAZIONI PATOLOGICHE DELLA PRESSIONE VENOSA.

Relativamente poco sviluppato in confronto delle numerose e esaurienti trattazioni di fisiologia (questa sembra aver già detto sull'argomento tutto quanto poteva), questo capitolo, il più importante per la medicina, desta da qualche anno l'interesse dei clinici, i quali in Francia e in Germania hanno iniziato una serie di lavori sperimentali seguentisi a breve scadenza e altri ancora ne promettono.

Qualche accenno a possibili o constatate alterazioni della pressione venosa in stati patologici esiste qua e là dove gli AA. si sono occupati dell'argomento, anche se non hanno fatto oggetto precipuo dei loro studi tali alterazioni morbose; per es. al termine delle pubblicazioni che descrivono i sistemi di misurazione o trattando argomenti estranei in qualche punto in cui abbiano a che vedere con questo.

Gärtner si accontentava di considerare come segno di stasi nel cuore destro che le vene delle mani *collabissero più tardi* che non quando le condizioni del circolo erano normali, vale a dire *alzando il braccio fino al giugulo* o anche più su.

Recklinghausen distingueva i perturbamenti della pressione venosa in *transitorii* (per piccoli movimenti eseguiti involontariamente dal soggetto) e *costanti* dati o da un *fattore periferico* (posizione *declive*, *vasocostrizione* in genere) o, molto più frequentemente, *centrale* (*ostacolo al piccolo circolo, stenosi o insufficienza mitralica, insufficienza tricuspidale*).

Hooker, Clark trovarono in cardiaci pressione venosa *più elevata la notte che il giorno*, contrariamente a quanto avviene negli individui normali.

Hooker e Eyster notarono *ipertensione negli asistolici*, che diminuiva con il miglioramento clinico.

Clark considera di cattiva prognosi che la pressione venosa, rapidamente innalzatasi, resti elevata anche sotto il trattamento digitalico.

Hooker trova elevazione da 10 a 21 cm. durante un *accesso di tachicardia parossistica* ed elemento costante di altissima ipertensione la *fleboscletrosi*, con cifre tanto elevate da rendere quasi impossibile la misura della pressione.

Grainger-Stewart parla di aumento della pressione nelle vene e nei capillari nelle *idropisie da insufficienza cardiaca* per mancata eliminazione dell'acqua (causa cardiaca attraverso la circoscrizione renale).

Arcangeli afferma che *non vi è stasi nelle vene centrali del feto con vizio congenito di cuore, e nemmeno in questi divenuto adulto.*

Hooker offre dati di determinazioni comparative alla mano ed al piede in

paraparesi e paraplegia (per *tbc. vertebrale* 2 cm. alla mano, — 2 cm. al piede in posizione eretta — per *gomma lombare* alla mano 8 cm., al piede 7).

Roethlisberger ha trovato diminuito il suo «grado di permeabilità arteriocapillare» (rapporto tra pressione venosa e pressione arteriosa massima 100) in individui giovani *influenzati* o aventi sofferto influenza precedentemente.

Calvert parla di pericolo dell'aumento della pressione venosa in *casi di versamenti pleurici.*

Lavori d'insieme a contenuto esclusivamente clinico sulla pressione venosa appartengono a due piccoli gruppi di scrittori recenti ben differenziabili per la tecnica usata e pel metodo secondo cui dirigono in linea generica le esperienze.

I *tedeschi*, con l'apparecchio di Moritz e sopra un non vasto materiale, hanno preso determinazioni in ammalati scelti senza linea direttiva, senza ricercare e fissare classi di soggetti già indicateci dalla patologia, quasi a caso o meglio nell'ordine sparso che ci presentano le corsie; con questa forma di indagine non hanno potuto trarre nessuna conclusione che si presti a essere riassunta, e noi non faremo che trascrivere i dati, che per altro non è lecito trascurare.

Moritz e Tabora (1910). Cirrosi epatica = cm. 4,9; Bronchite = cm. 2,2; Iperacidità = cm. 4,4; Trauma del capo = cm. 5,5; Colite cronica = cm. 7; Avvelenamento da pesce = cm. 4,9; Ipertrofia prostatica = cm. 6,7; Anemia leggera = cm. 4,4; Miocardite ben compensata = cm. 5,2; Artrite urica = 4,2; Nefrite = cm. 6,3; Sciatica = cm. 5,6; Sciatica = cm. 4,8; Convalescente di polmonite = cm. 5,1; Convalescente di polmonite = cm. 4,8; Convalescente di polmonite = cm. 8,1; Convalescente di polmonite = cm. 8,6; Convalescente di eresipela = cm. 7,2; Convalescente di eresipela = cm. 5,2; Convalescente di angina = cm. 5,3; Convalescente di scarlattina = cm. 5; Tbc. polmonare = cm. 3,2; Catarro apicale = cm. 1,9; Tbc. polmonare incipiente = cm. 6,2; Epilessia ciclica = cm. 3,5; Neurosi traumatica = cm. 5,7; Neurastenia = cm. 5,9; Neurastenia = cm. 4,3.

Arnoldi (1920) opera 120 misurazioni su 80 soggetti, quasi tutte donne, e trova: *pressione venosa diminuita, alla stessa guisa che la arteriosa, nella tubercolosi* (anche inferiore alla norma nel periodo di stato dell'*ascite di origine tbc. mentre si innalza nel periodo di riassorbimento di qualsiasi ascite di altra natura*). *Diminuita nella arteriosclerosi, nel rene grinzo primitivo arteriosclerotico*, dove un brusco aumento della pressione venosa, restando la arteriosa normale o di poco elevata, fu visto dall'A. in tre casi esser segno di cattiva prognosi (insufficienza terminale del cuore destro). *Aumento* della pressione venosa riscontrò invece in *versamenti pleurici*, nel *rene grinzo secondario* (cm. 19,5 alla fine della malattia mentre all'inizio era ancora 10,3), anche nel *rene grinzo secondario a componente arteriosclerotica*, e qui l'A. attribuisce l'ipertensione venosa non all'arteriosclerosi, bensì all'esistente nefrite. In un caso di *nefrite embolica a focolai* a miglioramento lentissimo, durante il decorso la pressione venosa fu pure un poco aumentata mentre la arteriosa era rimasta normale. In casi di *nefrosi luetica, se non vi erano edemi, la pressione restava normale; solo se questi vi erano saliva* (*anche fino a 25cm.*) *per ridiscendere a* 13, *a* 6,5 *al loro svanire*. In 3 casi di *ipotonia arteriosa* da cause varie (in uno di dubbia *stenosi mitralica*) aumento relativo della pressione venosa. Così pure in una *insufficienza cardiaca* con pressione arteriosa alta. Infine i valori più alti di pressione venosa l'A. ottenne in caso di *cancro del polmone con compressione della cava superiore*. L'A. esperimentò pure in 4 casi sull'azione di *iniezioni di adrenalina*, e in due dopo ½ mmg. si ebbe aumento tanto della pressione arteriosa che della venosa, negli altri due dopo 3/4 di mmg. forte aumento e duraturo della arteriosa mentre la venosa si abbassò di molto.

Un terzo A. tedesco (Ch. Kroetz, 1922) pure con l'istrumento di Moritz ha sperimentato sulla base di presupposti teorici, cercando di dimostrarli o almeno di verificarli con la pratica; egli riprende un concetto di Henderson e introduce tra i coefficienti causali della pressione all'uscita dalla rete capillare il meccanismo di *regolazione chimica* determinato dai tessuti, che, per *mutato ricambio* (p. es. *aumento dell'attività cellulare*, aumento della *tensione di anidride carbonica*) pro-

voca *oscillazioni locali di ampiezza dei capillari e delle stesse piccole vene*, attraverso o un *influsso nervoso centrale*, diretto, indipendente dalla parete vasale, o un *riflesso nervoso locale*. L'A., come Henderson stesso, pensa che un *aumento nella produzione di anidride carbonica provochi ipertensione venosa per aumento nel bisogno di sangue* dell'organismo e che lo stimolo chimico si eserciti sulla *circolazione plasmatica* con mutamenti adeguati del tono vasomotore, rientrando le variazioni di calibro nella categoria degli ostacoli al circolo venoso. L'ipertensione venosa *iniziale* (all'inizio del sistema venoso) condurrebbe secondo questo concetto anche ad un aumento della pressione *finale* (pressione dell'atrio destro, pressione diastolica del ventricolo, volume d'urto), sempre se il tono miocardico è normale.

L'A. fa inoltre un'altra considerazione: nelle determinaziosi cliniche che noi prendiamo su una vena degli arti o comunque appartenente al circolo venoso periferico, lo O della nostra scala risponde in ogni caso alla pressione atmosferica; ma per stabilire quel parallelismo clinico ammesso e ricercato da tutti tra pressione venosa misurabile alla periferia e pressione nell'atrio destro o pressione diastolica del ventricolo, si dimentica comunemente un fattore della più alta importanza: la pressione negativa intratoracica. Sulle pareti del cuore, sia destro che sinistro, si esercita in ogni tempo della rivoluzione cardiaca un'inflenza, quasi nulla pel primo, notevolissima pel secondo, la quale fa sì che nei vasi prossimi e in connessione con la sezione destra la pressione in realtà risulta dalla *differenza di pressione tra pressione esterna e interna al cuore*. La difficoltà deriva dal fatto che questo O per la pressione venosa che a noi importa di conoscere non è un punto costante, una cifra che noi abbiamo semplicemente a sottrarre od aggiungere ogni volta al valore clinicamente trovato, ma un'incognita variabile in ogni individuo e che non siamo assolutamente in grado di misurare.

Le determinazioni prese dall'A. furono contemporanee a determinazioni della tensione di CO_2 nel sangue venoso coi metodi di Plesch e Pearce e nel sangue arterioso col metodo di Haldane.

Egli conclude che la pressione venosa non può essere, come si ricercava e come anche fatti non dubbi di stasi venosa (portale, epatica, renale) nelle insufficienze del cuore destro portavano a supporre, espressione pura della pressione che regna in questo; troppi elementi si frappongono, all'inizio del sistema venoso e sulla via venosa stessa.

I francesi, in un gruppo tutto inspirato da un'unica guida (Villaret, Saint-Girons, Grellety-Bosviel, Descomps, Jacquemin-Guillaume, Markovitch, Cuneo, Cordier) iniziarono a partire dal 1920 ricerche in vari rami, dirette allo studio puramente clinico delle variazioni della pressione venosa nelle condizioni morbose più varie. Passando sopra a questioni e ricerche preliminari di fisiopatologia della pressione venosa, essi semplicemene intesero raccogliere dati e fatti, cifre, sugli infermi, e da questi attendere, se venissero a stabilirsi, nozioni e leggi generali di valore pratico sia per la patogenesi che per la prognosi e la terapia delle affezioni.

Adoperano il manometro di Claude con tecnica e disposizione dell'infermo simili a quelle degli AA. precedenti: decubito strettamente orizzontale, capo e braccio nel piano del corpo, immobilità e rilasciamento muscolare completo, nessuno stimolo. Pensano che in tali condizioni sieno aboliti tutti i fattori accessori della pressione venosa (gravità, contrazione muscolare, ecc.) e che questa esprima solo, combinatamente, il valore della vis a tergo e la stasi nell'atrio destro; a quale dei due fattori sieno da attribuire le eventuali variazioni, essi discriminano prendendo ogni volta la pressione arteriosa massima e minima, con che hanno un'idea sul funzionamento del ventricolo sinistro.

Si propongono di studiare ancora, oltre questi elementi riguardanti il cuore e i vasi maggiori, anche i dati della *capillarometria* e della *pressione capillare* in relazione alle pressioni arteriosa e venosa, inoltre le *qualità del sangue* (*viscosità, coagulabilità, tasso dell'Hgb. e delle albumine, conta dei globuli*) sempre pel rapporto con le dette pressioni.

Sul punto di intraprendere osservazioni cliniche, gli AA. hanno ammesso dapprima alcune supposizioni e previsioni teoriche: che *ipertensione arteriosa senza deficienza cardiaca nè ostacolo arterioso o capillare, porterebbe aumento della pressione venosa*, giacchè, *restando illesi anatomicamente e funzionalmente arteriole e capillari, attraverso questi l'impulso cardiaco aumentato si trasmette integralmente, l'ipertensione arteriosa condiziona e spiega l'ipertensione venosa;* che, con lo stesso meccanismo, *l'insufficienza del ventricolo sinistro farebbe abbassare pressione arteriosa e pressione venosa parallelamente; ogni causa di stasi nell'orecchietta destra, e segnatamente l'insufficienza tricuspidale, eleverebbe la pressione venosa.*

Hanno intrapreso ad esaminare gruppi d'infermi affetti sopratutto da malattie del cuore o dei vasi, o di quell'apparato che ha relazione e influenza più diretta sul circolatorio, il respiratorio; nonchè da sindromi cardiovascolari secondarie ad altre lesioni. Mancavano così i termini di confronto e una visione generale d'insieme sul comportamento della pressione nel complesso degli stati morbosi non precisamente presi di mira.

Per i gruppi di sindromi esaminate i risultati da loro ottenuti appaiono chiari, costanti e di importante significato per la clinica.

Affezioni cardiache: in disparati tipi di lesioni (insufficienza mitralica, insufficienza aortica, miocardite) aventi tutte il carattere di non presentare alcun segno clinico di deficienza del miocardio, vale a dire clinicamente ben compensate, e con pressione differenziale buona, la pressione venosa era sempre normale o subnormale, avvicinandosi alla massima arteriosa e in proporzione con la minima, indipendentemente dal fatto che fossero presi muscolo o valvole e dal genere di vizio valvolare. Gli AA., dopo numerosi casi studiati di questa categoria si sentono autorizzati a formulare una regola ben netta: *in ogni cardiopatia clinicamente ben compensata, la pressione venosa è normale. Se la si trova più elevata che la norma, si deve sospettare l'inizio dell'asistolia.*

Nelle *asistolie fruste, l'ipertensione venosa costituisce un segno notevolmente precoce della deficienza cardiaca*, permettendo spesso una diagnosi di *iposistolia latente* là dove nè un esame clinico nè misura della pressione arteriosa lo facevano sospettare. Così anche durante la così detta *piccola asistolia*, si può confermare la diagnosi e misurare il grado maggiore o minore di stasi nel circolo di ritorno con la rivelazione di un'aumentata pressione venosa. Nell'*insufficienza aortica tipo Corrigan* spesso gli AA. hanno potuto mettere in evidenza ipertensione venosa più o meno spiccata in un periodo in cui non si rilevava coi comuni mezzi d'indagine alcun segno precursore di scompenso e in cui questo poteva ancora supporsi lontano; così, mentre è nozione ormai classica che tale lesione resti a lungo ben compensata e che la prima insufficienza sia di solito terminale e irriducibile, essi pensano che in molti casi è possibile rivelarvi una vera iposistolia latente, che tale resta anche lungo tempo, non sappiamo per quale causa e con quale meccanismo, ma il cui accertamento a mezzo della pressione venosa in tempo in cui non sembrerebbe vi fosse ancor nulla da temere deve imporre un'igiene più severa e un trattamento cardiotonico sino dall'inizio. Nell'*asistolia conclamata*, tutti gli osservatori di questo gruppo hanno ritrovato costantemente *forte aumento della pressione venosa* (fino a 30,40 cm.), *di qualunque forma di scompenso si tratti, insufficienza ventricolare destra dei mitralici e degli enfisematosi, insufficienza del cuore sinistro con risentimento secondario delle sezioni destre (aortici, cardiorenali)*, e anche in *asistolie terminali di comatosi, bronchitici, albuminurici*, ecc. In questi ultimi la alterazione è *precoce* e raggiunge già cifre elevate quando compaiono il ritmo di galoppo e l'insufficienza mitralica relativa.

Gli AA. non pretendono con questo aggiungere un nuovo segno diagnostico al quadro, che è già tanto limpido e completo, dell'insufficienza cardiaca; ma piuttosto un *indice* misuratore del *grado* di stasi nelle cavità destre, che sostituisca ad un'impressione clinica una esatta *notazione numerica*, e le cui variazioni evolutive hanno un netto valore prognostico, suscettibile di modificazioni; nelle forme

riducibili, questo indice infatti risente del miglioramento che i comuni mezzi terapeutici (riposo, dietetica) apportano nello stesso tempo a tutti gli altri sintomi, e con essi di pari passo si attenua; misurato di tempo in tempo, nei casi favorevoli dimostrerà il mantenersi sicuro dell'equilibrio circolatorio, mentre un suo eventuale rielevarsi farà smascherare, *prima di ogni altro sintoma*, la ricaduta; nelle forme *irriducibili*, esso rimarrà elevato sotto qualunque trattamento, così che *un'elevazione notevole e persistente della pressione venosa basterà da sè sola a far formulare una cattiva prognosi.* Negli ultimi momenti dell'asistolia, in taluni casi gli AA. hanno visto abbassarsi la pressione venosa; il polso impercettibile, la pressione arteriosa non più misurabile con nessun apparecchio, fanno loro immaginare che l'ipotensione in questi casi sia in rapporto con la considerevole diminuzione dell'intensità delle contrazioni cardiache con cui viene ad essere soppressa quasi totalmente la vis a tergo, primo fattore di pressione venosa.

Gli AA. tendono inoltre a pensare che in molti casi un aumento netto della pressione venosa durante l'asistolia traduca un grado più o meno avanzato di *insufficienza tricuspidale*, e così come segno possa servire a scoprire con sicurezza l'esistenza di questa lesione spesso difficile a dimostrare.

Dunque la pressione venosa ci si rivela come segno di insufficienza cardiaca di sensibilità assai maggiore che non la pressione arteriosa; questa infatti, tanto preziosa in altri casi, non ci offre il più delle volte che un dubbio e quasi nullo significato; a lungo non dà alcun indizio, ed attende, come si esprime Gallavardin, che «dai segni fisici ai funzionali, tutto gridi lo sfacelo del cuore»; le oscillazioni su larga scala della pressione venosa ci parlano invece un chiaro linguaggio e rispondono costantemente a sicuri stati funzionali.

In rapporto ai medicamenti cardiaci, indipendentemente dal riposo, dalla dieta latteo-vegetariana, la *digitale* per bocca (50, 60 goccie di digitalina prese in più giorni) non raramente nei casi riducibili provoca discese di 15 e 20 cm. della pressione venosa; così per via endovenosa. L'*uabaina* anche per quel che è l'effetto di abbassamento della pressione venosa dimostra la sua azione *ulteriore dopo che è esaurita quella della digitale.* Nei cardiorenali si riesce a diminuire la pressione venosa come a far scomparire i segni dell'iposistolia con la dieta latteo-vegetariana combinata con la somministrazione di *teobromina.*

Affezioni del sistema periferico vascolare: 3 casi di *compressione della cava superiore* con *edema e cianosi*, circolo superficiale collaterale sviluppato su tutto il territorio: 1) pressione arteriosa M 169, m 100, pressione alla giugulare destra 34 cm. e 35 al braccio sinistro; 2) P. A. 140 e 100, P. V. 40 cm.; 3) P. A. 150 e 90, P. V. al cubito tra 52 e 41 cm., alla safena 9, e in misurazioni successive sempre si mantenne altissimo il valore dell'*ipertensione venosa agli arti superiori mentre era normale la pressione nel territorio della cava inferiore.* Il trattamento con cianuro di mercurio (si trattava di una compressione per ectasia aortica) diede un passeggiero miglioramento espresso dalla discesa della pressione venosa da 52 cm. a 30. Gli AA. dànno a questo segno di *ipertensione venosa regionale* valore discriminativo per escludere un eventuale risentimento del cuore stesso alla stasi, e si ripromettono di studiare prossimamente il comportarsi della pressione venosa nelle sindromi di ipertensione a carico della cava inferiore e di ipertensione portale.

Quattro casi di *aneurisma artero-venoso dei vasi femorali*: pressione venosa molto superiore alla norma, in 3 di essi uniformemente sui due territori delle cave superiore e inferiore (segno di ripercussione su tutto il circolo di ritorno, attribuibile probabilmente a un inizio di asistolia), nel 4° la pressione venosa, di 50 cm. sugli arti inferiori, non era che di 30 ai superiori. Non fu seguito l'evolvere della pressione dopo l'intervento.

Negli *stati varicosi* degli arti inferiori, pungendo in un *punto di dilatazione*, si trova la pressione fortemente *abbassata* o anche *ridotta a O*, si innalza brusca-

mente e considerevolmente se il malato da supino che era si levi seduto; questo fenomeno secondo gli AA. potrebbe spiegare certe *rotture improvvise di vene varicose dopo gli sforzi.*

Nelle *cianosi:* gli AA. non considerano cianosi da vizi congeniti di cuore, pure arguendo da una loro osservazione su una stenosi della polmonare senza cianosi che la pressione venosa vi debba essere aumentata. Così pure non comprendono nelle loro osservazioni cianosi essenziali o eritremie di Vaquez. Si occupano delle *cianosi da asistolia*, che definiscono senz'altro come dovute a *fatti meccanici di stasi nei capillari venosi*, e in cui la pressione venosa è *aumentata assolutamente e relativamente* alla arteriosa, e delle così dette *cianosi anossiemiche* (derivanti da *processi polmonari cronici* assai estesi senza notevoli modificazioni del cuore, con cianosi solo delle estremità, senza edemi agli arti e con pressione arteriosa abbastanza buona) che interpretano come dovute esclusivamente alla notevole riduzione nel campo dell'ematosi; in queste *non trovarono ipertensione venosa*, anzi la pressione fu inferiore al normale e alla cifra di pressione arteriosa massima. Essi ritengono questo segno come bastevole a far distinguere *cianosi da asistolia con ipertensione e cianosi anossiemiche senza ipertensione*, e a precisare in genere il meccanismo fisiopatologico della cianosi. Infine in 3 casi venuti fortuitamente alla loro osservazione gli AA. hanno potuto individualizzare una sindrome, un tipo clinico costituito da tre punti principali: *disturbi nella sfera genitale (ovarica), acrocianosi e ipertensione venosa.* I soggetti, giovani donne dai 17 ai 20 anni, di cui due *obese*, presentavano tutte mestruazioni tardive e dall'inizio irregolari, cianosi assai spiccata delle estremità, sopratutto delle mani, con edema e raffreddamento nell'inverno, che giungevano fino alle ulcerazioni dolorose, resistenti all'ordinaria terapia dei geloni. In queste la pressione arteriosa era normale (da 12 a 15 cm. Hg.), la venosa di 16, 17, 20, 35 cm., senza alcuna alterazione o anomalia diagnosticabile di nessun organo e sopratutto del cuore e dei polmoni. Il punto più interessante di una di queste osservazioni fu che *in seguito ad opoterapia ovarica sia l'acrocianosi che l'ipertensione venosa diminuirono nettamente e parallelamente.*

Gli AA. ebbero occasione di osservare un caso di acrocianosi in un ragazzo e non v'era ipertensione venosa; in 2 altre donne con acrocianosi e disturbi ovarici pure non v'era ipertensione venosa; la pressione fu bassa in un caso in cui i disturbi genitali facevano pensare a iperfunzione ovarica e in cui un tentativo di opoterapia aveva prodotto metrorragie abbondanti. Gli AA. caratterizzano nettamente la triade sintomatica sopradescritta, avendola trovata al completo in 3 soggetti che sembravano ricalcati uno sull'altro, denominano l'ipertensione venosa in essi osservata *ipertensione attiva* in contrasto con tutte le precedenti che potevano denominarsi *passive*, pensano che l'ipofunzione ovarica sia fattore primitivo a cui succedano con rapporto di effetti a cause l'ipertensione venosa e l'acrocianosi. Per quale meccanismo però dalla prima alterazione si passi alle seguenti non sanno spiegare.

Nelle *ipertensioni arteriose*: *ipertesi puri senza arteriosclerosi* accentuata nè importanti lesioni renali = *se la pressione venosa viene a superare la cifra di P. A. M., è il caso di pensare a un'incipiente insufficienza cardiaca.*

Ipertesi da *nefrite* (2 sole osservazioni) = P. V. tra 4 e 7 cm. per P. A. M. 230 o 250, m. 160, uremia e iperazotemia. Gli AA. si domandano se l'ipotensione venosa in questi due casi non dipenda da *spasmo permanente delle arteriole e dei capillari* che intralcia la vis a tergo, spasmo che sarebbe nel medesimo tempo la causa dell'ipertensione arteriosa.

Ipertesi da *arteriosclerosi*, senza segni di insufficienza cardiaca = analogamente ai reperti di altri AA., P. V. bassa, inferiore alla massima arteriosa. Si può supporre che l'arteriosclerosi diminuisca la forza della vis a tergo benchè l'im-

pulso cardiaco rimanga normale. Quando la lesione arteriosa è al massimo, l'arterite è quasi obliterante, si trovano cifre di pressione venosa estremamente basse (4,2 cm.).

Affezioni respiratorie: periodo acuto dell'enfisema polmonare, edema acuto del polmone = quasi sempre netta ipertensione venosa *transitoria*, che *cade alla scomparsa dell'ostacolo polmonare*. Non è un'asistolia, solo un'ipertensione temporanea nel piccolo circolo; se l'ipertensione persiste, allora vi è da temere l'asistolia. *Enfisema polmonare cronico con bronchite* = spesso pressione venosa normale, salvo nelle *poussées* congestive in cui si eleva. Anche qui il persistere dell'ipertensione è da considerare come segno iniziale dell'insufficienza. Cordier trova nelle indicazioni fornite dalla pressione venosa una buona guida per la terapia degli enfisematosi: in casi di ipertensione venosa egli abolisce la ginnastica respiratoria, ricorre piuttosto all'aria compressa o alla maschera di pressione. Ha inoltre studiato l'evoluzione della pressione venosa *durante il pneumotorace artificiale*, e vi vede un *mezzo sicuro e sensibile per misurare il disturbo del circolo polmonare e evitare gli accidenti dovuti alla compressione troppo rapida. Tbc. polmonare a forma acuta con predominanza caseosa*, talvolta con cianosi terminale per anossiemia = *pressione venosa bassa*. Forme a tendenza *fibrosa* predominante con *risentimento del circolo polmonare* = pressione venosa alta per *pletora del cuore destro*, con o senza insufficienza terminale.

Un piccolo studio comparativo hanno praticato gli AA. tra *pressione venosa e riflesso oculocardiaco*: su 33 soggetti, in 10 sani il riflesso fu intensamente positivo (bradicardia fino a 15 pulsazioni per m.), lo studio del ritmo respiratorio diede accelerazione netta dei movimenti corrispondente ai dati fisiologici (lieve eccitazione del vago), la pressione arteriosa determinata col metodo ascoltatorio di Vaquez-Laubry, giacchè per la rapidità delle determinazioni non era possibile utilizzare l'oscillometro di Pachon, diede in due casi abbassamento della M. e della m. di 2 cm. circa, in due casi si ebbero modificazioni poco percettibili per assordimento dei rumori. La pressione venosa *aumentò in tutti* da 3 a 7 cm., *in relazione diretta con l'intensità della bradicardia*. Nel resto dei soggetti, infermi con affezioni varie, il riflesso fu positivo solo in 12 (1 arteriosclerotico, 2 ipertesi, 2 dispeptici, 1 stenosi mitralica, 1 iposistolico, 2 acrocianosi, 1 epilettico e 1 morbo di Corrigan), e la *pressione venosa si elevò*.

In 9 *negativi* (6 tabetici, 1 sifilide secondaria, 1 sifilide terziaria con lesione aortica, 1 Basedow con W. R. positiva completa) *nessuna variazione della pressione venosa*. Elevazione leggera in 2 casi con *riflesso inverso* (accelerazione del polso), un'*albuminuria* e una *tachicardia parossistica con asistolia*.

In conclusione: *ipertensione venosa in relazione con la produzione di una bradicardia, pressione venosa immutata se immutato è il ritmo cardiaco*. Come si interpreta questa ipertensione? dipende da una *stasi periferica* o da un'*inibizione passeggiera del centro bulbare vasocoscrittore* con dilatazione intensa e efflusso rapido dalle arterie, stasi brusca nelle vene? Con quest'ultima ipotesi si spiegherebbe anche l'abbassamento contemporaneo della pressione arteriosa.

Leconte e *Yacoel* (1922) differiscono per i risultati ottenuti dagli AA. precedenti: riguardo all'insufficienza aortica tipo Corrigan, in numerosi casi della quale essi hanno sempre trovato, a compenso clinicamente buono, P. V. normale o almeno corrispondente alla M. arteriosa, nelle ipertensioni essi non distinguono, nei riguardi della pressione venosa, ipertensioni da causa renale da ipertensioni arteriosclerotiche, trovando ipertensione venosa in entrambe ma solo in stadio avanzato, quando ambedue le alterazioni hanno culminato nell'insufficienza cardiaca.

RAPPORTI CLINICI TRA PRESSIONE ARTERIOSA E PRESSIONE VENOSA E LORO VARIAZIONI RELATIVE.

Di tutti i punti presi in istudio su la pressione venosa in clinica, è questo forse il più dibattuto, l'unico veramente contrastato: Luciani enunciava semplicemente «dover tutte le circostanze che fanno aumentare o diminuire la pressione nelle arterie provocare un mutamento inverso di pressione nelle vene». I francesi stabiliscono una regola, per cui «la stessa cifra esprime normalmente la pressione arteriosa massima e la venosa nello stesso soggetto, l'una in cm. d'acqua e l'altra in cm. di mercurio; non si può parlare di ipertensione venosa vera o relativa se non quando la cifra che esprime la pressione venosa supera quella della arteriosa». Roethlisberger ritiene in definitiva la pressione venosa più o meno *funzione della arteriosa*, basandosi anche sul fatto che *nelle variazioni osservate dopo intervalli di tempo variavano le due pressioni parallelamente, nello stesso individuo le variazioni della pressione differenziale rispondono a variazioni parallele della pressione venosa, non solo nella misura in cui la P. A. M. fa variare la venosa ma in proporzioni di circa il doppio.* Egli stabilisce un *coefficiente di resistenza arterio-capillare* o *rapporto tra la P. A. M. e la pressione venosa*, e chiama *Permeabilità arteriocapillare* questo coefficiente × 100: es. 14/120 × 100. *Con l'età aumenta la differenza tra le due pressioni per un aumento della P. A. M. restando la venosa di poco mutata; diminuisce il grado di permeabilità arteriocapillare.*

Elpers, Schott trovano che *non vi è addirittura alcun rapporto diretto tra l'una e l'altra pressione*, Clark che *tale rapporto non è netto e varia secondo i casi.*

I tedeschi dalle osservazioni fatte rilevano *non andar sempre di pari passo pressione arteriosa e pressione venosa, ma talvolta per maggiore energia del cuore il sistema arterioso può scaricarsi senza ostacoli nel venoso, tal altra invece ne è impedito, per lo più da ostacolo costituito da ingrandimento e ipertrofia del ventricolo sinistro.*

Sarebbe difficile trovare pareri più disparati, e quel che è peggio appoggiati il primo solo su premesse teoriche ma gli altri tutti su dati di fatto diligentemente osservati.

Uno studio particolare, più ampio, inteso a questi soli rapporti, è quello di Sewall: egli anzitutto afferma che «non possono i fenomeni del circolo venoso venire semplicemente dedotti da quanto noi già sappiamo sull'arterioso» quest'ultimo non costituisce se non uno dei molti fattori che determinano e modificano la corrente venosa. Nelle arterie la pressione è la risultante di due forze principali: l'impulso cardiaco e le resistenze alla periferia, agenti in senso inverso; nelle vene la pressione *varia si direttamente con l'afflusso sanguigno provocato dalla spinta del cuore, ma, al contrario della pressione arteriosa, varia anche inversamente alla contrazione delle arteriole, vale a dire alla resistenza alla corrente;* cioè *la pressione venosa sarà tanto più bassa quanto più saranno contratte le arteriole precapillari e sarà perciò elevata la pressione arteriosa media, e viceversa*; viene in questo caso a mancare del tutto quel certo grado di parallelismo che, in casi normali o in mancanza delle alterazioni periferiche suddette, si trova ancora tra le due pressioni. Questo fenomeno della contrazione capillare porta pure alla conseguenza, osservata da Bayliss e Starling che *una caduta della pressione arteriosa, poniamo da causa centrale, non deve necessariamente essere seguita da caduta analoga della pressione capillare e perciò nemmeno della pressione venosa.* Tra le determinazioni praticate l'A. può distinguere 4 classi o tipi diversi di relazioni:

Distanza aumentata tra P. A. M. e P. V. (arteriosclerotici con ingrandimento del cuore; con o senza vizi valvolari). P. A. aumentata, V. nettamente diminuita. Buona parte dei casi non presentava segni di degenerazione arteriosa, ma l'ingrandimento cardiaco testimoniava di un sovrasforzo arterioso durato a lungo. È uno

spasmo arterioso da prodotti tossici circolanti (Thomson) o un *inceppamento del circolo da aumentata viscosità del sangue?*

Distanza diminuita tra P. A. M. e P. V. per *aumento della venosa con pressione arteriosa normale* o quasi: vi ha *aumento di resistenza nel piccolo circolo*, con o senza interessamento del cuore sinistro. Comprende una grande varietà di disturbi anatomici e funzionali; probabilmente *tutti i casi di cardiopatia con graduale deficienza di compenso* (una sola stenosi mitralica ancora perfettamente compensata), cause anatomiche di ostruzione al circolo venoso (*enfisema, polmonite, atrofia di un polmone con vecchio trombo recentemente ostruente l'arteria polmonare, sclerosi accentuata dell'arteria polmonare* con versamento pericardico), *diatesi gottose* in cui l'insufficienza cardiaca si stabilisce con meccanismo analogo a quello dell'ipertensione arteriosa primitiva, con dilatazione ma non da resistenza arteriosa, da aumentato afflusso di sangue al cuore, aumento della pressione intracardiaca non sistolica, diastolica; ivi lo sdoppiamento del primo tono, specie in condizioni di buon compenso, è segno di anormale elevazione di pressione nel ventricolo destro. In alcuni di questi casi con pressione venosa alta, pur tuttavia la pelle appariva pallida e fredda; l'A. non sa spiegarsi tale fenomeno se non con l'ipotesi di uno *spasmo capillare*.

Relazione immutata, con *elevazione* di entrambe le pressioni; in casi di *pletora*, anche qui *diatesi gottose*: *l'accumulo di tossine* nel sangue irrita i vasi periferici, i capillari come le arteriole, e vi causa uno *spasmo tonico* con *aumento contemporaneo delle due pressioni arteriosa e venosa.*

Relazione immutata, con *diminuzione* di entrambe le pressioni: in 2 casi di *vizi mitralici reumatici*, e sopratutto in soggetti *neurastenici*.

In complesso, in questo capitolo delle alterazioni patologiche della pressione venosa, pochi sono i fatti accertati, scarso il numero degli studiosi; insufficienti i controlli. Da alcuni dati che apparirebbero sicuri per la costanza e la concordanza delle affermazioni, da altri molto controversi, una conclusione si può dedurre: che lo studio della pressione venosa, ancora in embrione, possa offrire lati incoraggianti e interessanti sia nella ricerca diagnostica sia prognostica, e nell'aspirazione dei clinici resta ancora come una fervida promessa per la terapia.

BIBLIOGRAFIA.

(1) LUCIANI. *Fisiologia dell'uomo.*
(2) MORAT et DOYON. *Traité de Physiologie*, 1910.
(3) MARTINET. *Diagnostic clinique*, 1920.
(4) SAHLI. *Lehrbuch der Klinischen Untersuchungsmethoden*, 1920.
(5) L. BARD. *Précis des examens de laboratoire*, 1918 (p. 189-91).
(6) J. DE MEYER. *Les méthodes modernes d'examen du coeur.* Paris, Baillière, 1914.
(7) HOFFMANN. *Trattato delle malattie del cuore.*
(8) JAGIC. *Malattie del cuore e dei vasi*, 1912.
(9) VAQUEZ. *Le malattie del cuore.*
(10) POISENILLE. *Recherches sur les causes du mouvement du sang dans les veines.* Paris, 1830.
(11) WEYRICH. *De cardis aspiratione experimenti.* Dorpat, 1853.
(12) LUDWIG e MOGK. Zeitsch. f. rat. Medizin, 1844.
(13) JACOPSON. Virchow, 1866, XXXVI. 80.
(14) ID. Arch. f. Anat. u. Phys., 1867, 226.
(15) SCHIFF. Arch. f. exp. Path., 1874.
(16) HOFMOKL. Stricker's Jahr., 1875.
(17) COHNSTEIN e ZUNTZ. Arch. f. d. ges. Phys., 1884, 219.
(18) KLEMENSIEWICZ. Sitzungsb. d. Kais. Akad. d. Wiss. Wien, 1886, XCIV, I-II.
(19) WERTHEIMER. Arch. de Phys., 1894, 308.

(20) BASCH. *Apparat zum Messen des Venendrucks am Menschen*. Wiener med. Presse, 1904-1911, 962.
(21) V. RECKLINGHAUSEN. *Unblutige Blutdruckmessung*. Arch. fur exp. Path. u. Pharm. Leipzig, 1906, Bd. LV, p. 468.
(22) HOOKER (D. R.) e J. EYSTER. *An instrument for the determination of venous pressure in man*. Bull. of the Johns Hopkins Hosp., 1908, XIX, 274-277.
(23) MORITZ (F.) e TABORA. *Ueber eine Methode beim Menschen den Druck in oberflächlichen Venen exact zu bestimmen*. Deutsches Arch. f. Klinik Med. Leipzig, 1910, Bd. XCVIII, 475-505.
(24) HOWELL (A. A.). *A new method of determining venous blood-pressure*. Arch. of int. Med., 1912, IX, 148-155.
(25) FRANK (L.) e REH. *Eine graphische Methode zur unblutigen Bestimmung des Venendruckes am Menschen*. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther., 1912, Bd. X.
(26) BROWN (WORTH). Johns Hopkins Hosp. Bull., Balt., aprile 1918.
(27) P. ROETHLISBERGER. *Sur une nouvelle méthode pour la détermination de la pression veineuse*. Revue médicale de la Suisse romande, n. 6, juin 1921.
(28) JACOBSON. *Ueber die Blutbewegung in den venen*. Arch. f. Anat. u. Physiol., 224-242, 1807.
(29) BAYLISS and STARLING. Journal of Physiology, XVI, p. 159, 1894.
(30) DELEZENNE. *Sur les varations de la pression veineuse*. Arch. de Physiol. normale et Path. (VII), 170-180, 315-327, 1895.
(31) OLIVER. Journal of Physiology, 1898, XXIII, V.
(32) FREY (A.). *Venendruckmessung Vorhofdruck*. Encyklop. Jahrb. d. ges. Heilk., Berlin, 1905, Bd. XII, n. III, 541-551.
(33) PLUMIER. *Étude expérimentale des variations de la pression veineuse*. Archives internationales de physiologie, VIII, p. 1-58, 1909.
(34) HOOKER (D. R.). *The effect of exercise upon the venous blood-pressure*. Amer. Journ. of Physiol., 1° agosto 1911, XXVIII, n. 5, 36-48.
(35) HENDERSON (Y.) and BARRINGER. *The relation of venous pressure to cardiac efficiency*. American Journal of Physiology, 1913, XXXI, 352-369.
(36) BARACH e MARKS. Archives of internal Medicine. Chicago, 1913, XI, 485.
(37) HOOKER. *Observations on the venous blood pressure in man*. Amer. Journ. of Physiol., XXXV, p. 72, 1914.
(38) GAERTNER. Münchner Medizinische Wochenschrift, 1904, LXXIV, 20-38.
(39) SCHOTF. Deutsches Archiv für Klinische Medizin, 1912, CVIII, 537.
(40) ELPERS. Diss. med. Kiel, 1911.
(41) FREY. Deutsches Archiv für Klinische Medizin, 1902, LXXIII, 511.
(42) FREY. *Uber Venendruckmessung*. Münch. Med. Wochen., 1904, n. 13.
(43) HENRY SEWALL. *Experiments on venous blood pressure and its relations to arterial pressure in man*. Journal American Medical Association, vol. XLVII, pp. 1279-1289, 20 ott. 1906.
(44) Arch. des mal. du coeur. Paris, 1909, p. 45.
(45) CAPPS. Amer. Soc. for ad. a clinic investig., 1911.
(46) CAPPS (F.) e MATTHEUS (S. A.). *Venous blood-pressure as influenced by the drugs employed in cardiovascular therapy*. Journal Am. Med. Assoc., 9 agosto 1913, LXI, p. 388-391; Arch. 1915, p. 417.
(47) L. FRANK. *Ueber den Ansgleich des Arteriellen und venosen Drucks in aus der Blutbahn ausgeschalteten Theilen des Gafänsystems*. Zeitschrift f. exp. Path. und Therapy, XIII, p. 37, 1913.
(48) CLARK (ADMONT H.). *A study of the diagnostic and prognostic significance of venous pressure; observations in cardiac disease*. Arch. of internal Med. Chicago, 15 ottobre 1916, pag. 604, 1915, pag. 587-358.
(49) MEINERTZ. Zeitschrift f. exp. Path. u. Ther., 5.
(50) ARNOLDI W. *Ueber des Druck in Venensystem* Deutsch. Med. Woch., 1920, n. 1.
(51) H. CLAUDE, R. PORAK, F. ROUILLARD. *Recherches de manométrie clinique avec application particulièrement à l'étude de la pression du liquide céphalorachidien*. Revue de médecine, p. 343, juin 1914.
(52) CUNÉO (BERNARD). *Sept cas d'anévrismes artérioveineux des vaisseaux fémoraux*. Bull. et mém. de la Soc. de Chir., 1917, n. 24, p. 1421.
(53) JACQUEMIN-GUILLAUME (G.). *La tension veineuse. Sa mesure chez l'être humain. Technique et premiers résultats*. Thèse Paris, 1922, Jouve.
(54) VILLARET (M.), SAINT-GIRONS (Fr.) et JACQUEMIN-GUILLAUME. *Contribution à l'etude clinique de la tension veineuse périphérique. Technique et premiers résultats*. Soc. de Biol. Paris, 15 janvier 1921.
(55) VILLARET (M.), SAINT-GIRONS (Fr.) et GRELLETY-BOSVIEL. *Contribution à l'étude de la tension veineuse périphérique à l'état normal et pathologique*. Journal médical français, septembre 1921.

(56) VILLARET (M.), SAINT-GIRONS (Fr.) et GRELLETY-BOSVIEL. *Contribution à l'étude clinique de la tension veineuse: 1° Technique et résultats chez les sujets normaux.* Soc. méd. des Hôp. de Paris, séance du 3 juin 1921, n. 19, p. 848.
(57) ID.: 2° *Résultats obtenus dans les affections cardiovasculaires.* Soc. méd. des Hôp. de Paris, séance du 17 juin 1921, n. 21, p. 929.
(58) ID.: 3° *Le syndrome d'ypertension veineuse et d'acrocianose avec insuffisance ovarienne.* Soc. méd. des Hôp. de Paris, séance du 1.er juillet 1921, n. 23.
(59) ID.: 4° *Contribution à l'étude de la tension veineuse périphérique à l'état normal et pathologique.* Journal médical français, septembre 1921, t. X, n. 9, pag. 359 e XV Congrès français de médecine. Strasbourg, 3-5 octobre 1921.
(60) ID.: 5° *Riflexe oculocardiaque et tension veineuse.* Soc. de Biol., séance du 13 mai 1922, t. XXVI, p. 5006.
(61) ID.: 6° *La tension veineuse dans l'asystolie; son intérêt du point de vue diagnostic, prognostique et thérapeutique.* Soc. méd. des Hôp. de Paris, séance du 9 juin 1922, n. 20, p. 911.
(62) ID.: 7° *Intérêt de la mesure de la tension veineuse dans les affections cardiovasculaires.* La Médecine, septembre 1922.
(63) VILLARET (MAURICE). *Nuevo metodo de exploracion clinica. La tension venose periferica.* Archivos medicos franco-hispano-americanos. Paris, décembre 1922, ano 1, l. 10, p. 15.
(64) MARKOVITCH (V.). *La pression veineuse au cours de l'asystolie.* Thèse Paris, 1922, Jouve.
(65) LECONTE et JACOEL. *La tension veineuse à l'état normal et pathologique.* Journ. de Médecine et de Chirurgie pratiques, 10 mars 1922, art. 26970, p. 171-181.
(66) CORDIER. *Variations des tensions artérielles et veineuses, de la viscosité et de l'auscultation artérielle au cours des divers types de réaction fébrile.* Soc. méd. des Hôp. de Lyon, 21 novembre 1922. — *La tension veineuse dans quelques affections pulmonaires. La tension veineuse au cours du pneumothorax artificiel.* Soc. méd. des Hôp. de Lyon, 5 décembre 1922.
(67) KROETZ (CHRISTIAN). *Die Koeffizienten des klinisch messbaren Venendruckes.* Deutsches Archiv für Klinische Medizin, Bd. 139, 1922, p. 325.
(68) MAURICE VILLARET, Fr. SAINT-GIRONS, et P. GRELLETY-BOSVIEL. *La tension veineuse périphérique (P. V.) et ses modifications pathologiques.* La Presse médicale, 7 avril 1923.
(69) GALLAVARDIN. *La tension artérielle en clinique,* 1921.

Diritti di proprietà riservata. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel* POLICLINICO *o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

Roma, 1923 — Tip. Cartiere Centrali. L. POZZI, ed. *resp.*

Anno XXX　　Roma, 1 Dicembre 1923　　Vol. XXX-M (fasc. 12-fine)

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA
fondata da GUIDO BACCELLI
DIRETTA DAL
Prof. VITTORIO ASCOLI
Direttore della R. Clinica Medica di Roma

SOMMARIO

Il Policlinico *fa parte dell'Associazione internazionale della stampa, ne segue le norme. Pubblica in fine d'ogni memoria un breve* sunto o *le* conclusioni *scritte dall'autore.*

LAVORI ORIGINALI

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. VITTORIO ASCOLI

Assorbimento, eliminazione, tossicità della cinconina.

Per il dott. SILVESTRO SILVESTRI, aiuto.

Le gravi difficoltà per un largo approvvigionamento di chinina, necessario per gli accresciuti bisogni della truppa e della popolazione civile, la scarsezza che della chinina si veniva determinando sul mercato per la maggior richiesta e il suo alto costo, consigliarono il prof. Vittorio Ascoli, nel 1918, a far riprendere lo studio dell'azione terapeutica degli alcaloidi secondari della china.

Le nostre ricerche si iniziarono dapprima con la *chinoidina,* residuo delle acque madri della china. Somministrata ai malarici sotto forma di sale (tartrato, solfato), pur avendo azione antifebbrile, determinò disturbi specialmente a carico del tubo gastro-enterico, per cui la sua somministrazione riusciva fastidiosa e talvolta inefficace.

Abbandonata per questi motivi la somministrazione della chinoidina, venne studiata l'azione antifebbrile della *cinconina* che rappresenta il componente

maggiore della chinoidina. Il sale da noi adoperato fu il *solfato neutro di cinconina.*

Dall'agosto 1918 questo sale fu somministrato a numerosi malarici, sia degenti in Clinica, sia ambulatoriamente, con infezione sia primitiva che recidiva di *Plasmodium vivax* e *Plasmodium praecox.* La dose giornaliera fu di gr. 1,5-2 e in quantità di gr. 0,50-1 per dose.

In una mia comunicazione riguardante i risultati delle mie esperienze, dichiaravo di non aver notato con l'uso della cinconina speciali disturbi a carico del sistema nervoso e circolatorio e del tubo digerente, e quindi ritenevo che i vari ricercatori, chè sperimentando la cinconina rilevarono disturbi dall'uso di questo alcaloide, probabilmente usarono un prodotto non puro. La chinoidina infatti, che poteva considerarsi come un prodotto assai impuro, si era dimostrata causa di imponenti disturbi gastro-intesinali.

In tutti gli ammalati con infezione malarica in atto trattati con la cinconina, questa aveva nettamente troncato gli accessi febbrili e la sua azione specifica si era dimostrata *non inferiore* a quella della chinina.

In una successiva pubblicazione riportavo fra gli altri 14 casi della Clinica, per concludere che l'azione della cinconina era un fatto sicuramente comprovato dall'esperienza triennale della Clinica Medica di Roma, e concludevo che la chinina e la cinconina per la comune azione specifica, per la diversa composizione molecolare, potrebbero nella cura delle recidive malariche utilmente alternarsi per far sì che il loro valore chemio-terapeutico si venisse a vicenda a completare.

L'importanza di questa constatazione non può evidentemente sfuggire ad alcuno, se si pensi non solo al non indifferente vantaggio economico che con l'uso della cinconina si può realizzare, ma sopratutto al fatto che è stato trovato un nuovo potente aiuto nella lotta contro la malaria. E aiuto realmente prezioso può essere in quei casi, non tanto rari (ogni anno se ne presenta qualcuno in Clinica), di speciale intolleranza e di emoglobinuria da chinina, nei quali casi il medico si trovava finora completamente disarmato.

Assai interessanti furono due casi di emoglobinuria da chinina, studiati dal prof. V. Ascoli, in cui bastavano piccole dosi di chinina per provocare un grave accesso di emoglobinuria: specialmente un caso era in condizioni molto gravi. La somministrazione di cinconina, iniziata prima a piccole dosi, poi a dosi sempre maggiori (fino a gr. 2 al giorno), non solo non dette luogo ad accessi emoglobinurici, ma troncò gli accessi febbrili: scomparvero i parassiti in circolo, le condizioni generali tornarono buone e questi infermi lasciarono la Clinica completamente guariti.

Dopo che il prof. Ascoli ebbe chiaramente e ormai ripetutamente dimostrato come in questi gravi casi la cinconina può essere somministrata senza alcun timore e con grande vantaggio anche alla dose ordinaria di 2 gr., sicuramente la cinconina oggi può essere considerata un rimedio prezioso nella cura della malaria.

Esperimenti di cura cinconinica sono stati fatti in seguito: il Bini, in una nota pubblicata nel 1921, ha reso noti i risultati avuti nella campagna antima-

larica del 1919 nel Friuli. Essendo un po' prevenuto, come egli stesso dichiara, sui possibili disturbi attribuiti da alcuni AA. alla cinconina, e dubbioso circa la sua reale potenzialità terapeutica, ne sorvegliò e fece sorvegliare attentamente gli effetti. Ma dopo alcuni mesi di somministrazione, fatta su larga scala nei vari ambulatori, dovette convincersi che non erano stati notati disturbi apprezzabili nemmeno nei malati trattati per periodi molto lunghi. Circa l'effetto terapeutico, non potendo procedere a speciali indagini e all'esame sistematico del sangue, il Bini ha potuto soltanto asserire che l'andamento generale dell'endemia là dove fu distribuita cinconina non si comportò diversamente che là dove si procedette mediante la chinina.

Sanguinetti in una nota dal titolo «Cinconina e malaria» pure nel 1921 rese noti gli effetti che aveva ottenuti nel 1919 a Trieste, in 10 militari affetti da terzana primaverile e trattati con cinconina per consiglio del prof. Dionisi.

In tutti, gli accessi febbrili cessarono subito e non si presentarono più per tutto il tempo dell'osservazione. Durante la cura, nessuno degli ammalati si lagnò della minima molestia: d'altra parte non si verificò mai alcun fatto obbiettivo che potesse essere ascritto ad azione tossica della cinconina.

Amantea riferisce 24 storie cliniche di malarici curati con cinconina e conclude affermando che la cinconina si dimostrò un costante ed efficace antiprotozoario. Egli non ha constatato speciali disturbi, se si eccettua talvolta, in alcuni soggetti, un po' di nausea e di secchezza alle fauci.

A. Fiorentino sperimentò la cinconina nella cura della malaria infantile, e la trovò efficace anche in quei casi, nei quali con la chinina non si riusciva a troncare gli accessi febbrili. Anche dai bambini la cinconina è bene tollerata e non provoca fastidiosi disturbi degni di nota.

Recentemente il Filippella ha ottenuto buoni risultati con la cinconina e conclude che essa può efficacemente sostituire la chinina, tranne che nei casi gravi di terzana estivo-autunnale, nei quali si dovrà ricorrere di preferenza ai sali di chinina, sebbene la nostra esperienza ci ha dimostrato che anche nei casi di terzana estivo-autunnale può essere utilmente adoperata.

E questa nostra esperienza clinica trova anche conferma nelle osservazioni di Leonardo Rogers.

Il Rogers nel 1918 pubblicò un lavoro in cui dimostrava che le iniezioni intramuscolari dei sali solubili di cinconina hanno nelle forme gravi di malaria un'azione non inferiore a quella delle iniezioni endovenose dei sali di chinina, senza averne i pericoli ed i possibili danni.

Egli nei casi gravi consiglia di cominciare con iniezioni intramuscolari di bicloridrato di cinconina alla dose di gr. 0.45, di gr. 0.60 e 0.90 negli adulti.

Recentemente due AA. inglesi, W. Fletcher e E. A. O. Travers, riferiscono un caso di speciale «idiosincrasia» per la chinina, con gravi disturbi gastro-enterici e dermatite bollosa, nel quale somministrando la cinconina alla dose di gr. 0.50-1, i disturbi scomparvero e gli accessi febbrili furono troncati.

Dopo un'osservazione di un quinquennio fatta nella Clinica Medica di Roma, riteniamo di poter affermare sicura l'azione specifica della cinconina, che è stata più volte utilmente somministrata in casi di intolleranza per la chinina.

***

Mentre l'azione terapeutica della cinconina è stata largamente provata, tutti coloro che in questi ultimi anni l'hanno sperimentata nella cura della malaria sono concordi nel confermare la sua azione specifica e nel rilevare che i disturbi, che dall'uso di quest'alcaloide si hanno, non sono superiori a quelli della chinina, quasi nulla invece troviamo nella letteratura in rapporto allo studio del comportamento e del destino dei sali di cinconina nell'organismo. Moltissime ricerche sono state fatte per lo studio dell'assorbimento della chinina, ricerche che hanno non solo un valore scientifico, ma anche un valore pratico di altissimo interesse.

Gli studi compiuti in questi ultimi anni sulla eliminazione della chinina hanno dimostrato che la chinina somministráta per bocca si assorbe prontamente e quasi completamente, giacchè solo piccole quantità se ne riscontrano nelle feci. Lo studio comparativo della chinina somministrata per bocca o per via ipodermica ha dimostrato come quest'ultima via non ci rende sicuri dell'assorbimento dell'alcaloide e della sua pronta azione. Non esistono invece ricerche sistematiche sull'assorbimento e sulla eliminazione della cinconina. Abbiamo cercato noi di studiare questa eliminazione comparativamente a quella della chinina.

Nelle nostre ricerche abbiamo somministrato *solfato basico di cinconina*, sale adoperato anche negli analoghi esperimenti terapeutici e *cloridrato di cinconina*. Per la *ricerca qualitativa* della cinconina, non potendo usufruire, come per la chinina, di speciali reazioni colorate, così squisitamente sensibili, mi sono servito del *reattivo di Tanret*, per studiare la eliminazione dell'alcaloide: ed ho notato che, specialmente per ricerche comparative, questo metodo si presta bene.

Per la *determinazione quantitativa* della cinconina è stato seguito il metodo del Gaglio, sostituendo alla determinazione per pesata, il metodo volumetrico del Gordin.

Ho somministrato solfato neutro di cinconina ad individui con apparato renale integro, le cui urine non presentavano neppure tracce minime di albumina. Il solfato di cinconina veniva somministrato a digiuno in dose di 1/2 gr., e la somministrazione era seguita dall'ingestione di 300 cc. di acqua per favorire la diuresi.

Il soggetto in esame era invitato ad urinare 15 minuti dopo l'ingestione, e successivamente poi ogni 1/2 ora per le prime 2 ore, e poi ogni ora per le quattro o cinque ore successive.

Di ogni campione di urina si prelevavano 10 cc., i quali erano messi in una provetta con un cc. di *reattivo di Tanret*. Prima dell'ingestione della cinconina il soggetto urinava, ed anche di questa urina si prelevava un campione di 10 cc. a cui si aggiungeva 1 cc. di *reattivo di Tanret*.

Già nell'urina emessa 15 minuti dopo la somministrazione della cinconina si notava un intorbidamento ben visibile: la precipitazione massima si aveva nell'urina emessa dopo 5-6 ore.

Nell'urina emessa dopo 24-30 ore non si aveva più alcun intorbidamento.

Sanguinetti ha esaminato per mezzo del *reattivo di Tanret* l'eliminazione della cinconina dopo la somministrazione di 20 ctg., ed ha notato come l'eliminazione si fa ben manifesta 2 ore dopo l'ingestione, e conclude che per i sali di cinconina la reazione ha la stessa intensità e durata che per i sali di chinina.

Dalle nostre esperienze però è risultato che mentre nell'urina emessa 24 ore dopo l'ingestione di 1/2 gr. di solfato di chinina con il reattivo di Tanret si determina un intorbidamento abbastanza evidente, nella urina eliminata 24 ore dopo l'ingestione di eguale dose di solfato di cinconina l'intorbidamento è molto meno evidente.

Abbiamo studiato in alcuni casi, con determinazioni quantitative, seguendo il metodo Gaglio-Gordin, la eliminazione della cinconina somministrata per via gastrica.

D. B., anni 19. — Prende gr. 1 di solfato di cinconina con il pasto di mezzogiorno. Le urine emesse nelle 24 ore successive sono cc. 1620.
La quantità di cinconina base trovata in dette urine è di gr. 0.21, corrispondente al 30 % del sale di cinconina ingerito.
F. M., anni 29. — Ingestione di gr. 1 di cinconina. Urina emessa nelle 24 ore cc. 1300. Cinconina base trovata nelle urine gr. 0.30, corrispondente al 32.8 % del sale di cinconina ingerito.
C. B., anni 23. — Ingestione di gr. 1 di cinconina. Urina emessa nelle 24 ore cc. 960. Cinconina base eliminata gr. 0.19, corrispondente al 28.7 % del sale di cinconina ingerito.

Dall'esame di questi casi si vede come dopo l'ingestione di 1 gr. di cinconina si ha nelle 24 ore successive una eliminazione nettamente superiore a quella trovata dai vari AA. per la stessa dose di solfato di chinina.

Abbiamo studiato anche la eliminazione della cinconina frazionando la ricerca nei vari periodi della giornata e somministrando dosi diverse (gr. 1 e gr. 0.5).

F. M., anni 29. — Ingestione di 1 gr. di solfato di cinconina. Abbiamo raccolto l'urina frazionatamente, dalla prima alla sesta ora, dalla sesta alla dodicesima ora, e dalla dodicesima alla ventiquattresima ora della giornata.
Dalla prima alla sesta ora cc. 350. Cinconina base trovata gr. 0.09, corrispondente al 13 % del sale ingerito.
Dalla settima alla dodicesima ora cc. 350. Cinconina base trovata gr. 0.09, corrispondente al 13 % del sale ingerito.
Dalla tredicesima alla ventiquattresima ora cc. 960. Cinconina base trovata gr. 0.06, corrispondente all'8, 5 % del sale ingerito.
B. D., anni 23. — Somministrazione di solfato di cinconina la mattina a digiuno alle ore 8.
Dalle 8 alle 12 cc. 300. Cinconina base trovata gr. 0.07, corrispondente al 20 % del sale ingerito.
Dalle 12 alle 16 cc. 450. Cinconina base trovata gr. 0.09, corrispondente al 25.7 % del sale ingerito.
Dalle 16 alle 20 cc. 660. Cinconina base trovata gr. 0.05, corrispondente al 14.3 % del sale ingerito.
Dalle 20 alle 8 cc. 790. Cinconina base trovata gr. 0.05, corrispondente al 14.3 % del sale ingerito.

Da tutte queste determinazioni quantitative noi vediamo come la quantità

della cinconina eliminata nelle 24 ore è certamente superiore alla quantità di chinina eliminata nelle 24 ore successive alla ingestione della stessa dose di alcaloide.

Abbiamo voluto studiare l'assorbimento della cinconina negli animali somministrandola per iniezione intramuscolare e ricercandola nel luogo dell'iniezione 12 e 24 ore dopo l'iniezione stessa.

Abbiamo fatte ricerche comparative nei conigli, iniettando anche un'eguale dose di chinina. Il sale da noi usato è stato il cloridrato di cinconina e il cloridrato di chinina.

A conigli del peso di circa Kg. 2 venivano iniettate nella regione glutea 20 ctg. dell'alcaloide.

Le esperienze sono state condotte su 4 conigli; due furono sacrificati 12 ore dopo l'iniezione, due dopo 24 ore.

Si asportava ampiamente il sottocutaneo e il tessuto muscolare per una vasta zona intorno al punto in cui era stata fatta l'iniezione. Questo tessuto muscolare veniva tritato, e impastato con ossido di magnesio, per mettere in libertà l'alcaloide allo stato di base; disseccato prima a bagno-maria e poi nella stufa a 100 gradi, polverizzato bene ed estratto con cloroformio per 24 ore. L'estratto cloroformico era filtrato, quindi evaporato, e sul residuo, dopo evaporato il cloroformio, si aggiungevano 20 cc. di soluzione n/20 di acido solforico, si lasciava digerire sul bagno-maria per un'ora e si faceva raffreddare.

Dopo il raffreddamento si filtrava in un pallone tarato della capacità di 100 cc., seguendo per la determinazione quantitativa il metodo volumetrico del Gordin.

Già nel 1918 L. Rogers aveva studiato comparativamente i sali di chinina e cinconina somministrati sia per via endovenosa che sottocutanea e intramuscolare, ed aveva trovato che i sali di cinconina per via intramuscolare e sottocutanea riescono quasi indolori, sono rapidamente assorbiti e compaiono rapidamente nelle urine.

In rapporto a queste sue osservazioni Rogers considerò i sali di cinconina come più adatti di quelli di chinina ad essere somministrati per via endomuscolare.

Egli prese tre paia di conigli di peso approssimativamente eguale ed iniettò in tre di essi sali di chinina, in tre sali di cinconina; poi uccise due conigli dopo 12 ore, due dopo 24 ore e due dopo 72 ore.

Nei conigli uccisi determinò con tecnica esatta la quantità di alcaloide che residuava nel punto dell'iniezione e la quantità che era stata assorbita per i vari tessuti (cervello, fegato, reni, milza, capsule surrenali, ecc.).

Dei due conigli uccisi 12 ore dopo l'iniezione in quello iniettato con chinina si ritrovarono dell'alcaloide somministrato 30 mgr. negli organi, e 80 mgr. nel punto dell'iniezione. Invece in quello trattato con cinconina 88 mgr. negli organi e 40 nel punto dell'iniezione.

Dei conigli uccisi dopo 24 ore nell'animale chininizzato si ritrovarono nel punto dell'iniezione 65 mgr. e 26 mgr. negli organi; in quello cinconinizzato 30 mgr. nel luogo dell'iniezione e 65 mgr. negli organi.

Alla fine delle 72 ore negli organi si ritrovarono solo 2 mgr. di cinconina

ed 8 di chinina, mentre nel muscolo rimanevano ancora nell'animale chininizzato 28 mgr. di chinina, e 10 mgr. nell'altro cinconinizzato.

L'esame istologico dei punti di iniezione avrebbe dimostrato segni di necrosi nei casi della chinina, nulla nei casi della cinconina.

Nei due conigli da noi iniettati con 20 ctg. di cloridrato di cinconina, e di cloridrato di chinina, ed uccisi dopo 12 ore, nel punto dell'iniezione furono trovati: nel coniglio trattato con chinina, ctg. 9 di alcaloide e nel coniglio trattato con cinconina ctg. 4 di alcaloide.

Nei due conigli uccisi dopo 24 ore il precipitato ottenuto con la soluzione iodo-iodurata dall'estratto cloroformico del tessuto muscolare appartenente al coniglio iniettato con cinconina fu quasi nullo e non fu fatta quindi una determinazione quantitativa, in quanto che l'alcaloide era certamente solo allo stato di tracce.

L'estratto cloroformico invece del tessuto muscolare appartenente al coniglio iniettato con chinina dette alla determinazione quantitativa ctg. 5 di alcaloide.

Quindi dopo 24 ore, mentre la cinconina era quasi del tutto scomparsa nel punto dell'iniezione, la chinina invece era ancora presente e quantitativamente dosabile.

Questa nostra esperienza viene quindi a confermare ciò che aveva già dimostrato Rogers, e che lo ha indotto a consigliare i sali di cinconina come i più adatti ad essere somministrati per via endomuscolare.

Infatti i sali di chinina, anche i più solubili, precipitano nei muscoli: e nel punto d'iniezione ed anche qualche giorno dopo può ritrovarsi buona parte della dose iniettata.

***

Abbiamo voluto studiare comparativamente la tossicità della chinina e della cinconina sotto forma di cloridrato iniettato intramuscolarmente nelle cavie.

Sono state condotte numerose esperienze iniettando cavie di peso vario, con dosi varie di alcaloide oscillanti tra ctg. 1, 1.5, e 2 per 100 gr. di peso dell'animale.

Cavia di gr. 500. — Iniezione intramuscolare di 1 cc. di soluzione 5% di chinina, corrispondente a ctg. 1 di alcaloide per 100 gr. di peso dell'animale. Ore 10.30.

Ore 10.50. — L'animale presenta scosse ritmiche del capo. Notasi difficoltà nel camminare.

Ore 11. — Trascina gli arti posteriori.

Ore 11.10. — L'animale si trova in stato di agitazione intensa. Non riesce a sollevare il corpo sugli arti.

Ore 11.28. — Manifestansi scosse tonico-cloniche, che man mano divengono intense.

Ore 11.30. — L'animale è abbattuto sul fianco, ha dei momenti di calma, poi viene ripreso da attacchi convulsivi molto intensi. Si rivolta più volte su sè stesso.

Ore 12. — Gli attacchi convulsivi diventano più rari. Gli arti posteriori sono tuttora paralizzati.

Ore 12.30. — L'animale non presenta più convulsioni e va migliorando.
Ore 16. — L'animale è completamente ristabilito e si muove bene.

Cavia di gr. 500. — Iniezione intramuscolare di 1 cc. di soluzione 5 % di cinconina, corrispondente a ctg. 1 dell'alcaloide per gr. 100 del peso dell'animale. Ore 10.30.

Ore 10.40. — L'animale si mantiene immobile, malgrado venga stimolato a compiere dei movimenti.

Ore 10.55. — Improvvisamente viene colto da scosse tonico-cloniche diffuse, che durano alcuni secondi. Poi l'animale si abbatte riverso sul terreno.

Ore 11. — Nuovo improvviso attacco convulsivo con epistotono e arrotolamento del corpo sul terreno.

Ore 13. — Non si sono più presentati i tipici attacchi convulsivi. L'animale sta meglio e cammina.

Cavia di gr. 400. — Iniezione intramuscolare di una miscela composta di cc. 0.4 di soluzione 5 % di cinconina e di cc. 0.4 di soluzione 5 % di chinina, corrispondente a ctg. 1 per 100 gr. di peso dell'animale di una miscela a parti eguali di chinina e cinconina. Ore 10.30.

Ore 10.40. — L'animale presenta paralisi degli arti posteriori. Notansi movimenti disordinati e uno stato notevole di agitazione.

Ore 10.42. — Si manifestano scosse tonico-cloniche, localizzate specialmente alla mandibola e che ben presto si generalizzano.

Ore 11. — Continuano le convulsioni, intercalate a brevi periodi di calma.
Ore 12. — Gli attacchi convulsivi sono cessati.
Ore 15. — L'animale è tornato normale.

Cavia di gr. 250. — Iniezione intramuscolare nella regione glutea di mezzo cc. di soluzione 5 % di chinina, corrispondente a ctg. 1 di alcaloide per 100 gr. di peso dell'animale. Ore 10.

Ore 11. — L'animale, che finora non presentava fatti degni di nota, tranne una paresi degli arti, è preso da una breve scossa convulsiva.

Ore 11.20. — Le scosse convulsive non si sono più ripetute. L'animale va meglio.

Ore 12. — L'animale si è completamente ristabilito.

Cavia di gr. 240. — Iniezione endomuscolare nella regione glutea di mezzo cc. di soluzione 5 % di cinconina, corrispondente a ctg. 1 di alcaloide per 100 gr. di peso dell'animale. Ore 10.

Ore 10.30. — All'improvviso l'animale presenta un tipico attacco convulsivo che dura parecchi secondi.

Ore 11. — Dopo qualche altro attacco, l'animale va migliorando.
Ore 12. — Sta meglio.

Cavia di gr. 250. — Iniezione endomuscolare nella regione glutea di una miscela composta di cc. 0.2 di soluzione 5 % di chinina e cc. 0.2 di soluzione 5 % di cinconina, corrispondenti a ctg. 1 per 100 gr. di peso dell'animale di una miscela a parti eguali di chinina e cinconina. Ore 10.

Ore 10.10. — Notasi notevole agitazione e tentennamento ritmico del capo.
Ore 10.12. — Si manifestano scosse convulsive tonico-cloniche generalizzate che si susseguono per brevi intervalli.

Ore 11. — Altre scosse convulsive, che però vanno mano mano distanziandosi.

Ore 14. — L'animale non presenta più nulla di anormale.

Cavia di gr. 265. — Iniezione intramuscolare di cc. 0.8 di soluzione al 5 % di chinina, corrispondente a ctg. 1.5 dell'alcaloide per 100 gr. di peso dell'animale. Ore 10.40.

Ore 11.10. — Compaiono i soliti tipici attacchi convulsivi, che durano, con brevi tregue, per circa un'ora.

Ore 13. — L'animale resta immoto senza più presentare scosse.
Ore 16. — Sta bene.

Cavia di gr. 265. — Iniezione intramuscolare di cc. 0.8 di soluzione 5 % di cinconina, corrispondente a ctg. 1.5 dell'alcaloide per 100 gr. di peso dell'animale. Ore 10.40.

Ore 10.50. — Grande agitazione. Scosse ritmiche del capo.

Ore 10.52. — Comparsa di convulsioni tonico-cloniche diffuse. L'animale rimane riverso sul suolo.

Ore 11.30. — Le convulsioni lasciano all'animale brevissimi periodi di tregua.

Ore 12. — Lo stesso quadro. L'animale sta molto male.

Ore 14. — Morte.

Cavia di gr. 270. — Iniezione intramuscolare di una miscela composta di cc. 0.4 di soluzione 5 % di chinina e cc. 0.4 di soluzione 5 % di cinconina, corrispondente a ctg. 1.1/2 per gr. 100 di peso dell'animale, di una miscela a parti eguali di chinina e cinconina. Ore 10.40.

Ore 10.50. — Si manifestano i primi attacchi convulsivi.

Ore 11.10. — L'animale presenta un quadro come il precedente.

Ore 12.30. — Morte.

Cavia di gr. 510. — Iniezione intramuscolare di cc. 2 di soluzione 5 % di chinina, corrispondente a ctg. 2 di alcaloide per gr. 100 di peso dell'animale. Ore 9.15.

Ore 9.30. — Compaiono le prime scosse convulsive a carico della testa e del collo. Paralisi completa degli arti posteriori. Epistotono marcato.

Ore 9.50. — Le scosse tonico-cloniche si generalizzano, si fanno più violente.

Ore 11. — Gli attacchi continuano con brevi periodi di tregua.

Ore 12. — Condizioni invariate.

Ore 14. — L'animale non è più paralizzato.

Ore 17. — Si presenta ormai del tutto normale e si muove bene.

Cavia di gr. 500. — Iniezione intramuscolare di cc. 2 di soluzione 5 % di cinconina, corrispondente a ctg. 2 di alcaloide per 100 gr. di peso dell'animale. Ore 9.15.

Ore 9.30. — L'animale si presenta persistentemente immobile.

Ore 9.46. — Comparsa degli attacchi convulsivi. L'animale si abbatte e si rotola su sè stesso.

Ore 11. — Le convulsioni si seguono a brevissimi intervalli.

Ore 12. — Lo stesso quadro.

Ore 16. — Morte.

Cavia di gr. 400. — Iniezione intramuscolare di una miscela composta di cc. 0.8 di soluzione 5 % di chinina e di 0.8 cc. di soluzione 5 % di cinconina, corrispondente a ctg. 2 di alcaloide per 100 gr. di peso dell'animale.

Ore 9.40. — Inizio delle scosse convulsive, che subito si generalizzano.

Ore 9.45. — Le convulsioni si susseguono a intervalli sempre più ravvicinati. L'animale resta abbattuto sul fianco.

Ore 9.50. — Le convulsioni sono ormai continue.

Ore 10. — Morte.

Da queste esperienze sulle cavie appare che la cinconina ha un'azione tossica maggiore che la chinina. Infatti, mentre la chinina, somministrata per iniezione intramuscolare sotto forma di cloridrato, non uccide la cavia alla dose di due centigrammi per cento grammi di animale, la stessa dose di cinconina appare mortale.

Questa maggiore tossicità della cinconina è sicuramente dovuta al più rapido assorbimento. Abbiamo infatti veduto come la cinconina venga rapidamente assorbita, e rapidamente passa dal punto di iniezione nel circolo, mentre la chinina resta più a lungo nel punto di iniezione.

La miscela chinina-cinconina presenta azione tossica maggiore che una quantità equivalente di ciascuno dei due alcaloidi. I fenomeni tossici osservati dopo la somministrazione di un miscuglio a parti uguali di chinina e di cinconina sono più precoci e più gravi di quelli osservati per una dose uguale di sola chinina o di sola cinconina.

L'esperienza nostra, oramai di un quinquennio, come pure quella di altri osservatori, dimostra che la cinconina, somministrata a dosi uguali a quelle che si sogliono dare di chinina, è un rimedio sicuro contro la malaria sia primitiva che recidiva. La sua importanza terapeutica è ancora accresciuta dalla sua perfetta tollerabilità nei casi di idiosincrasia e di emoglobinuria da chinino.

La cinconina si assorbe più rapidamente della chinina, somministrata per via intramuscolare non dà fatti locali di necrosi, e l'assorbimento dell'alcaloide si compie più rapidamente e completamente della chinina.

La cinconina è meglio tollerata sola, che unita alla chinina o ad altri alcaloidi secondari della china.

BIBLIOGRAFIA.

V. Ascoli. *Sulla emoglobinuria da chinino con speciale riguardo alla cura con la cinconina*. Policlinico, Sez. pratica, 1919. — *La cinconina nella emoglobinuria da malaria*. XXVI Congresso di medicina interna.
L. Rogers. *The advantages of muscular injections of soluble cinchonine salts in severe malarial infection*. The British Medical Journal, 1918.
S. Silvestri. *La cinconina nella cura della malaria*. Il Policlinico, Sez. pratica, 1921.
G. Bini. *La cinconina può sostituire la chinina*. Il Policlinico, Sez. Prat., 1921.
F. Amantea. *Il potere curativo della cinconina nella malaria*. Il Policlinico, Sez. prat., 1922.
W. Fletcher e E. A. O. Travers. *Quinine idiosyncrasy and cinchonine*. Brit. Med. Journ., 14 aprile 1923.
A. Fiorentini. Il Policlinico, Sez. prat., 1923.
A. Filippella. Il Policlinico, Sez. prat., 1923.

II.

Istituto d'Igiene
della R. Università di Siena
diretto dal prof. D. Ottolenghi

Istituto di Clinica Medica
della R. Università di Siena
diretto dal prof. V. Patella

Studi sui Pneumococchi.

Frequenza ed importanza dei vari tipi di Pneumococco.

Dott. P. Marginesu, aiuto e dott. L. Corda, assistente.

L'esistenza di vari tipi sierologici di pneumococco è cosa ormai accettata da una numerosa e sempre crescente schiera d'autori.

Se l'Italia ebbe, per così dire, dei pionieri in questo campo (Banti, Foà, Panichi, Tizzoni, Pane, ecc.), tuttavia nessuno può disconoscere il gran merito degli autori americani che, nel capitolo della polmonite, hanno segnato un progresso pari a quello che la scoperta dei paratifi segnò nel capitolo delle infezioni tifoidi.

Non è qui il caso di riassumere, sia pur per sommi capi, la vasta lettera-

tura in proposito: rimandiamo perciò alla comunicazione da noi precedentemente fatta alla *R. Accademia dei Fisiocritici di Siena*, 30 dicembre 1921, ed alle pubblicazioni accennate nella bibliografia del presente lavoro. Ricorderemo solamente come delle varie classificazioni attuate negli Stati Uniti, nel Transwal, in Tunisia, rispettivamente da Dochez e Gillespie, da Lister, da Nicolle, quella che si è maggiormente imposta e che tiene attualmente il campo è la classificazione americana (1).

Tale classificazione è stata anche adottata di massima come ufficiale dalla « Seconda Conferenza internazionale *Sul titolo dei sieri e sui saggi sierologici* », riunitasi all'Istituto Pasteur di Parigi nel novembre 1922. In detta Conferenza è stato stabilito di accettare i tipi I, II e III americani come « *tipi campioni* »; per quanto riguarda il IV tipo è stato deciso di modificarne la denominazione indicandolo come « *Gruppo X* » e di attribuire ad esso non più il carattere di un tipo particolare, bensì quello di un gruppo provvisorio nel quale saranno temporaneamente classificati gli stipiti che non appartengono nè al I, nè al II, nè al III tipo: man mano che sarà possibile identificare in questo gruppo X degli stipiti sierologicamente identici fra loro, questi verranno elevati alla dignità di « *tipo* », ed indicati come tipo IV, V, ecc.

La distribuzione dei vari tipi di pneumococco non è ovunque uniforme: condizioni climatiche e geografiche sembrano determinare la predominanza dell'uno o dell'altro tipo. Basti a tale proposito accennare come, mentre negli Stati Uniti sono stati fissati dagli autori del « Rockefeller Institute » come tipi dominanti e presso a poco ugualmente distribuiti i tipi I e II, in Tunisia ed in Francia Nicolle e Sacquepée trovano più diffuso il II; nel sud Africa poi Lister descrive epidemie gravissime da tipi di pneumococchi che non sono identificabili nè col I, nè col II, nè col III (2).

In Inghilterra, mentre Griffith ritrova tutti quattro tipi americani con maggiore frequenza del II, Urquhart su 77 stipiti non riscontra il III tipo e constata la preponderanza del tipo I.

---

(1) È noto che gli americani distinguono 4 tipi di pneumococchi (tipo I, II, III, IV); mentre i primi tre sono sierologicamente ben definiti, il IV riunisce per esclusione gli stipiti che non è possibile ricondurre ad alcuno dei primi tre gruppi, nè ad alcun altro stipite dello stesso gruppo; originariamente il IV tipo fu considerato come una collezione di varietà di pneumococchi sierologicamente indipendenti, ognuno dei quali costituisse un tipo a sè, e fu pertanto detto anche *gruppo eterogeneo*. OLMSTEAD prima, URQUHART poi riuscirono ad individuare nel IV gruppo dei sotto-gruppi.

Nei primi 3 gruppi inoltre, mediante la prova di assorbimento delle agglutinine, accanto agli stipiti tipici ne sono stati descritti degli atipici: stipiti cioè influenzati solo parzialmente e con ritardo dall'antisiero tipo, e il cui antisiero non influenza il germe tipo. Tali ceppi aberranti, detti anche sottotipi, furono individuati da AVERY e da STILLMANN nel II tipo, furono intravisti da CLOUGH nel I e III tipo, e, più recentemente, descritti in questi due tipi da ARMSTRONG.

La conoscenza di tali sottogruppi e tali sottotipi ha indiscutibilmente valore teorico, ma per ora manca di applicazione pratica.

(2) LISTER attua una classificazione sierologica propria: egli divide i pneumococchi in gruppi contradistinti da lettera dell'alfabeto: A, B, C, D, E, F, G, H, I, K, X, (quest'ultimo racchiude gli inclassificabili). I gruppi C, B, E di LISTER corrispondono rispettivamente ai tipi I, II, III, ROCKEFELLER.

In Italia il primo a studiare i vari tipi di pneumococco, prendendo come schema la classifica americana, fu Strumia, il quale su 28 ceppi isolati a Torino nel 1920 trovò grandissima preponderanza del tipo I, presso a poco eguale distribuzione dei tipi II e III, e meno di tutti diffuso il tipo IV.

Quasi contemporaneamente alla pubblicazione di Strumia, noi comunicavamo alla R. Accademia dei Fisiocritici di Siena le nostre prime ricerche su 13 ceppi di pneumococco isolati da varie affezioni umane e che avevamo potuto classificare nel I, II e IV tipo, non avendo fino allora riscontrato rappresentanti del III tipo: l'esiguo numero di stipiti isolati non ci autorizzava a stabilire una statistica, sia pure approssimativa, ma ci permetteva tuttavia di affermare che anche in queste regioni esistono diversi tipi di pneumococco patogeni per l'uomo, riconducibili sierologicamente ai tipi stabiliti dagli autori americani.

Sullo stesso argomento comparvero in seguito i lavori di Pontano e di Declich, ai quali è però sfuggita la nostra pubblicazione.

Osservazioni e ricerche bacteriologiche.

Le nostre osservazioni riguardano 56 casi di affezioni pneumococciche osservate dal marzo 1921 al febbraio 1923.

In massima parte si tratta di ammalati di polmonite lobare: in 4 di questi ammalati l'isolamento del germe fallì: perciò gli stipiti da noi isolati ammontano in tutto a 52.

Di essi 45 provengono da polmonite lobare;
1 da empiema metapneumonico;
1 da una meningite cerebrospinale;
1 da una angina pseudomembranosa;
4 da ulcere corneali.

Allorchè trattavasi di isolare il germe dal pus dell'empiema, dal succo polmonare post-mortem, dal secreto delle ulcere corneali, dal liquor, si ricorreva alla semina diretta del materiale su piastre di agar sangue, in cui si aveva quasi sempre uno sviluppo in cultura pura: trattandosi di escreato pneumonico, questo fu sempre, tranne in un caso, inoculato al topolino; altre volte si fece contemporaneamente l'isolamento dal topo e dalle piastre.

Nella nostra prima nota abbiamo già descritto l'aspetto delle colonie in agar sangue: aggiungiamo ora che avendo fatto delle semine su piastre di agar sangue riscaldate previamente per mezz'ora a 70° C., abbiamo notato un caratteristico sviluppo del pneumococco: le colonie cioè erano contornate da un vasto alone giallo ambra, evidentissimo, che rendeva trasparente il terreno di cultura. Pensando che questo speciale carattere potesse riuscire utile per la diagnosi bacteriologica del pneumococco, abbiamo fatto qualche prova sullo stesso terreno con alcuni stipiti di streptococchi, i quali però hanno dato luogo allo stesso fenomeno. Del resto, Bieling aveva già notato una modificazione del colore delle piastre allestite con agar e sangue riscaldato a circa 50°-60° C., e seminate col pneumococco e con lo « *streptcoccus mitior* », mentre lo *streptcoccus longus* lasciava invariato il colore. Esulando questi fatti dallo

scopo principale delle nostre ricerche, non abbiamo particolarmente insistito sullo studio di queste modificazioni del terreno culturale, dovute evidentemente ad una trasformazione dell'emoglobina.

Dai topi inoculati con l'escreato, il pneumococco si isola di solito in cultura pura. A questo proposito Pontano pensa che i pneumococchi isolati mediante l'inoculazione dell'escreato pneumonico al topo, possano non esser sempre quelli che han determinato la malattia, poichè il topo può morire per altri stipiti presenti nella bocca degli ammalati e più virulenti per esso di quelli provenienti dai focolai pneumonici; perciò il detto Autore ha creduto opportuno isolare il germe o dal sangue dell'ammalato, o direttamente dal polmone.

Il fatto supposto dal Pontano, secondo la nostra esperienza, non dovrebbe verificarsi, almeno con frequenza: infatti noi abbiamo isolato dal polmone di quattro cadaveri, dal pus di tre empiemi metapneumonici e dal sedimento urinario di una cistite, lo stesso tipo che precedentemente, per mezzo del topo, avevamo isolato dall'escreato degli stessi infermi. Inoltre in altri due casi di polmonite il siero degli ammalati salassati dopo la crisi agglutinava (1:15) il tipo isolato dai loro escreati e non gli altri tipi. Riteniamo perciò che il metodo dell'isolamento dall'escreato — seguito d'altronde da tutti gli altri autori — quando sia eseguito con debite cautele, (lavaggio accurato della bocca e del fiocco dell'escreato che serve per l'inoculazione), debba di regola corrispondere bene; e ad esso noi ci siamo sempre attenuti, in considerazione anche del fatto che per l'isolamento dal sangue occorre sorprendere il momento in cui i germi si trovino in circolo, e che la puntura del polmone può portare talvolta dei gravi inconvenienti. Del resto, come osserva Griffith, i pneumococchi ottenuti coll'inoculazione del topo « possono ragionevolmente considerarsi i più « importanti dal punto di vista della virulenza e dell'abbondanza nello sputo ».

Per l'identificazione del tipo dei pneumococchi usammo i sieri diagnostici gentilmente forniticí prima dall'I. Rockefeller, indi dal Department of Health di Albany. La classificazione dei primi 13 stipiti, (il cui studio fu argomento della già accennata nostra prima nota), fu fatta in base alla reazione agglutinante; in seguito però abbiamo anche eseguito, nel maggior numero dei casi, le prove di precipitazione con l'acqua di lavaggio del peritoneo dei topi (metodo di Blacke): i risultati delle due reazioni, (agglutinante e precipitante), furono costantemente concordi.

Oltre a questi metodi ormai ben noti, abbiamo fatto qualche tentativo per vedere se con l'agglutinazione allo stato nascente si poteva giungere anche più rapidamente ad una diagnosi sicura del tipo.

Il metodo da noi seguito fu il seguente: il topolino, inoculato con l'escreato, veniva sacrificato appena presentava segni di abbattimento e dopo esserci accertati, con l'esame microscopico del sangue, che vi erano già pneumococchi in circolo: non si attendeva la morte nel dubbio che negli ultimi periodi di vita passassero nel sangue altri germi che potessero mascherare il risultato delle nostre prove. Ucciso il topolino per soffocazione, ed apertone il torace, si aspiravano dal cuore alcune goccie di sangue che venivano mescolate con soluzione citro-sodica onde impedirne la coagulazione; con tale mescolanza si semi-

navano poi una serie di provettine, (1 goccia di sangue per ogni provetta), contenenti i 3 sieri diagnostici diluiti con brodo nutritivo ciascuno nelle proporzioni da 1 : 10 ad 1 : 40 : per il tipo II si aggiungeva anche una provetta con siero diluito 1 : 1 (nell'eventualità di incontrare dei germi atipici del II gruppo). Dopo 4-5 ore di incubazione a 37° in termostato si notò uno sviluppo abbastanza abbondante del pneumococco in tutte le provettine, ad eccezione che in quella controllo, contenente brodo senza aggiunta di siero; ciò dimostrava intanto che il siero antipneumococcico favorisce lo sviluppo del germe a qualunque tipo esso appartenga. Ma, ciò che interessa, il pneumococco si sviluppava agglutinandosi nei tubi contenenti il siero omologo, mentre negli altri dava un intorbidamento omogeneo.

In tal modo la diagnosi di tipo poteva esser fatta in media 16-20 ore dopo l'inoculazione dell'escreato, poichè in 12-16 ore si ha in genere una sicura infezione ematica del topolino, ed in 4 ore circa si ha l'agglutinazione allo stato nascente.

L'importanza di questo metodo appare evidente: infatti con esso è possibile una diagnosi del tipo presso a poco altrettanto rapida come con la precipitoreazione con l'acqua di lavaggio del peritoneo del topo (metodo Blacke); inoltre ha su questo e su altri metodi ancora più rapidi, quali la precipitoreazione con l'estratto biliare dell'escreato pneumonico (metodo Oliver), il vantaggio di permettere contemporaneamente alla classificazione anche l'isolamento del germe.

Abbiamo tentato anche l'agglutinazione allo stato nascente partendo direttamente dalla semina nelle provette di brodo-siero di un frustolo d'escreato pneumonico lavato prima abbondantemente con soluzione fisiologica sterile: speravamo che la presenza del siero antipneumococcico favorisse lo sviluppo del germe omologo a detrimento degli altri germi presenti nell'escreato, ma purtroppo, questi ultimi prendevano sempre il sopravvento, sicchè le prove fallirono completamente.

Se si riuscirà tuttavia a trovare una sostanza che ostacoli lo sviluppo dei germi banali della bocca, senza esercitare alcuna azione dannosa sui pneumococchi, sarà forse resa possibile l'agglutinazione allo stato nascente eseguita direttamente dall'escreato.

Fatto l'isolamento del germe noi abbiamo sempre adoperato come terreno ottimo per la conservazione dei pneumococchi, il sangue di coniglio defribinato e riscaldato per 1 ora a 55° C. Nella prima nota abbiamo già accennato ai vantaggi di questo terreno, e possiamo ora riconfermarli, dopo una lunga e larga esperienza, aggiungendo che in esso i pneumococchi conservano per parecchi mesi invariata la virulenza e l'agglutinabilità.

Frequenza dei varî tipi di Pneumococco.

Loro rapporto con mortalità e con il decorso clinico della polmonite lobare.

Prima di esporre brevemente i dati statistico-clinici delle nostre osservazioni, riteniamo utile prospettare schematicamente a questo punto le principali indicazioni circa la provenienza dei varii ceppi di pneumococco da noi isolati, l'esito della malattia, i gruppi in cui detti ceppi furono potuti classificare mediante la siero-diagnosi.

TAVOLA I.

N. d'ordine	Data dell'isolamento	Diagnosi	Esito	Provenienza del materiale	Metodo di isolamento	Tipo (Rockefeller)
1	Marzo 1921 . .	Polmon. lobare - V giornata	Morte	Polmone (p.m).	Piastra	IV
2	Aprile 1921 . .	Polmon. lobare - III giornata	Guarigione	Escreato	Topo	II (atipico)
3	Id.	Polmon. lobare - IV giornata	Id.	Id.	Id.	II (atipico)
4	Id.	Meningite cer. spinale. .	Morte	Liquor	Piastra	II (atipico)
5	Maggio 1921 .	Polmon. lobare - IV giornata	Guarigione	Escreato	Id.	I
6	Id.	Polmon. lobare - V giornata	Id.	Id.	Topo	I
7	Luglio 1921 . .	Polmon. lobare - IV giornata	Guarigione	Id.	Id.	IV
8	Id.	Ulcera corneale	—	Secreto corn.	Piastra	IV
9	Novembre 1921	Polmon. lobare - IV giornata	Id.	Escreato	Topo	II
10	Dicembre 1921	Polmon. lobare - VII giornata	Morte	Id.	Id.	I
11	Id.	Polmon. lobare - VI giornata	Guarigione	Id.	Id.	IV
12	Id	Polmon. lobare - IX giornata	Id.	Id.	Id.	IV
13	Id.	Angina pseudo membranosa	Id.	Pseudo membrana	Cavia	II
14	Giugno 1922. .	Polmon. lobare - IV giornata	Morte	Escreato: polmone p. m.	Topo; piastra	III
15	Id.	Ulcera corneale	—	Secreto corn.	Piastra	IV
16	Febbraio 1922.	Polmon. lobare - VI giornata	Guarigione	Escreato	Topo	IV
17	Id.	Polmon. lobare - V giornata	Id.	Id.	Id.	I
18	Aprile 1922 . .	Polmon. lobare - IV giornata	Id.	Id.	Id.	II (atipico)
19	Id.	Polmon. lobare - V giornata	Id.	Id.	Id.	II
20	Id.	Polmon. lobare - III giornata	Id.	Id.	Id.	III
21	Id.	Polmon. lobare - V giornata - Cistite	Id.	Escreato; sedimento urinario	Id.	I
22	Id.	Polmon. lobare - V giornata	Morte	Escreato	Id.	I
23	Id.	Ulcera corneale	—	Secreto corn.	Piastra	IV
24	Id.	Polmon. lobare - VI giornata	Guarigione	Escreato	Topo	IV
25	Id.	Empiema m. pneumonico	Morte	Pus	Piastra	IV
26	Id.	Polmon. lobare - V giornata	Guarigione	Escreato	Topo	I

(Segue Tabella)

N. d'ordine	Data dell'isolamento	Diagnosi	Esito	Provenienza del materiale	Metodo di isolamento	Tipo (Rockefeller)
27	Aprile 1922 .	Polmon. lobare - V giornata	Morte	Escreato; polmone p. m.	Topo; piastra	I
28	Maggio 1922 .	Polmon. lobare - III giornata	Guarigione	Escreato	Topo	IV
29	Luglio 1922 . .	Polmon. lobare - IV giornata; Empiema.	Id.	Escreato; pus	Topo; piastra	I
30	Id.	Polmon. lobare - XI giornata	Morte	Escreato; polmone p. m.	Id.	III
31	Novembre 1922	Polmon. lobare - VII giornata	Guarigione	Escreato	Topo	III
32	Id.	Polmon. lobare - IX giornata	Id.	Id.	Id.	II (atipico)
33	Id.	Polmon. lobare - II giornata	Morte	Id.	Id.	II (atipico)
34	Dicembre 1922	Polmon. lobare - VI giornata	Guarigione	Id.	Id.	IV
35	Id.	Polmon. lobare - III giornata; empiema	Id.	Escreato; pus	Topo; piastra	I
36	Id.	Polmon. lobare - VI e XVI giornata	Id.	Escreato	Topo	I
37	Id.	Polmon. lobare - IX giornata	Id.	Id.	Id.	I
38	Id.	Polmon. lobare - VI giornata	Id.	Id.	Id.	II
39	Id.	Polmon. lobare - IV giornata	Id.	Id.	Id.	I
40	Id.	Polmon. lobare - VI giornata	Id.	Id.	Id.	III
41	Id.	Polmon. lobare - IV giornata	Id.	Id.	Id.	II
42	Id.	Polmon. lobare - IV giornata	Morte	Id.	Id.	I
43	Id.	Polmon. lobare - V giornata	Guarigione	Id.	Id.	IV
44	Id.	Polmon. lobare - VI giornata	Morte	Escreato; polmone p. m.	Topo; piastra	IV
45	Gennaio 1923 .	Polmon. lobare - V giornata	Guarigione	Escreato	Topo	I
46	Id.	Polmon. lobare - V giornata	Id.	Id.	Id.	II
47	Id.	Polmon. lobare - III giornata	Id.	Id.	Id.	III
48	Id.	Polmon. lobare - III giornata	Morte	Id.	Id.	IV
49	Febbraio 1923.	Polm. lobare - VIII giornata	Guarigione	Id.	Id.	IV
50	Id.	Polmon. lobare - IX giornata	Id.	Id.	Id.	IV
51	Id.	Polmon. lobare - VI giornata; empiema	Guarigione	Escreato; pus	Topo; piastra	I
52	Id.	Ulcera corneale	—	Secreto corn.	Piastra	IV

Dall'esame della tav. I, si rileva come i nostri 52 ceppi possano, a seconda del tipo cui appartengono, ripartirsi come appresso:

TAVOLA II.

	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV (Gruppo X)	Totale
Appartenenti al	16	12	6	18	52

Si rileva inoltre che del «liquor» della meningite purulenta (Caso 4°) fu isolato un germe atipico del II tipo; dall'angina membranosa (Caso 13°) un germe del II tipo (1); dai 4 casi di ulcere corneali (Caso 8°, 15°, 23° e 52°), costantemente microrganismi del IV gruppo. Questa ultima constatazione farebbe supporre una particolare importanza dei germi di tale gruppo nella patogenesi della cheratite ulcerosa; ma il numero delle osservazioni è troppo limitato per poterne inferire conclusioni d'indole generale.

Per quanto concerne i casi di polmonite lobare (fra essi poniamo anche il caso 25° che, sebbene giunto alla nostra osservazione come empiema, potemmo anamnesticamente accertare originato da una tipica polmonite lobare sofferta circa un mese indietro), si vede che su 46 casi di tale affezione fu riscontrato:

16 volte il tipo I
10 » » » II
6 » » » III
14 » » » IV

Facendo le debite percentuali, otteniamo i seguenti valori che prospettiamo nella tav. III in confronto con le percentuali degli AA. dell'Istituto Rockefeller, e con quelle sin'ora stabilite in Italia.

TAVOLA III.

	Rockefeller Instit. (454 casi)	Strumia (28 casi)	Pontano (27 casi)	Declich (33 casi)	Corda e Marginesu (46 casi)
Tipo I	33.3 %	64.2 %	51 %	45.4 %	34.78 %
Tipo II	33.5 »	14.2 »	22 »	24.2 »	21.73 »
Tipo III	13 »	14.28 »	11 »	—	13.04 »
Tipo IV (Gruppo X) . . .	20 »	7.1 »	14 »	30.3 »	30.43 »

(1) Questo stipite, appena isolato, cimentato ai sieri dell'Istituto Rochefeller, si dimostrò influenzabile tanto dall'antisiero tipo II, come da quello tipo III alle diluizioni che gli AA. Americani indicano come necessarie e sufficienti per ciascun siero tipo. Rimanemmo perciò dapprima in dubbio se assegnarlo al II o al III tipo. Ripetute le prove a distanza di molti mesi con i Sieri del «Department of Healt» di Albany, il germe non mostrò più alcuna reazione col Siero III, mentre continuò ad essere agglutinato dal Siero II alla diluizione 1:40. Lo ascrivemmo perciò definitivamente al tipo II.

In confronto alla Statistica Americana le nostre percentuali corrispondono abbastanza esattamente per quanto riguarda i gruppi I e III, mentre ne differiscono sensibilmente per gli altri due gruppi, avendo noi trovata una maggior diffusione del IV a detrimento del II.

Riferendoci alle percentuali di Strumia, di Pontano e di Declich, concordiamo invero circa il fatto generale della predominanza del tipo I, ma la frequenza con cui abbiamo incontrato tale tipo è notevolmente inferiore a quella indicata dai detti AA. Per il tipo II ci avviciniamo assai alle cifre di Pontano e di Declich; molto meno a quelle di Strumia. In quanto al tipo III discordiamo solo da Declich: con questo A. concordiamo invece nei riguardi del tipo IV, che abbiamo isolato assai più frequentemente di Strumia e di Pontano.

La mortalità assoluta nei nostri casi fu del 23.9 %: tale cifra è inferiore a quella degli AA. Americani (30 %); si avvicina a quella di Strumia (24.8 %); supera quella di Pontano (16.9 %).

Relativamente poi a varii tipi di pneumococco la mortalità fu:

pel tipo I del 25 %
» » II » 10 %
» » III » 33.3 %
» » IV » 28.5 %

Pur avendo dunque anche noi trovata una spiccatissima mortalità fra i casi da tipo III, e ciò in accordo a quanto generalmente viene ammesso, abbiamo nondimeno veduto crescere notevolmente l'importanza del tipo IV per la mortalità analogamente a quanto, nei riguardi di detto tipo, avevamo constatato per la morbilità. Ciò è in una certa antitesi con l'opinione maggiormente diffusa secondo la quale i germi del IV gruppo sarebbero, per quanto riguarda la polmonite lobare (1), i meno patogeni.

Tale rilievo ci appare di speciale interesse poichè suffraga l'ipotesi della varia distribuzione dei tipi di pneumococco in rapporto alle diverse località e forse alle diverse epidemie.

A tale proposito bisogna ricordare che anche Lister, nel Transwaal, ha descritto gravissime epidemie di polmonite sostenute da germi i quali, non appartenendo ad alcuno dei 3 gruppi che nella sua classifica corrispondono ai tipi I, II e III Rockefeller (Gruppi C. B. E. di Lister), andrebbero, in base alla classificazione Americana, assegnati al IV tipo.

Inoltre Medalin & Schiff durante un'epidemia di polmonite osservata nel 1918 in un campo d'istruzione Americano, isolarono pneumococchi del IV tipo dal 63 % delle emoculture.

Possiamo pertanto ammettere che il tipo IV degli Americani, vale a dire il gruppo X della classificazione ufficiale, è un gruppo poco omogeneo nel quale, accanto a stipiti poco virulenti e spesso saprofiti, isolati fin'ora in prevalenza dagli altri AA., vi sono pur certo stipiti dotati di una virulenza elevata. Questi

(1) Ai pneumococchi del IV gruppo sembrerebbe per contro spettare notevole importanza quali germi associati nella influenza (SEGALE, HOWARD, CHICKERING & PARK, HALL, STONE & SIMPSON).

ultimi, nei quali, come si è visto, noi ci siamo imbattuti abbastanza spesso, devono probabilmente costituire un tipo a parte.

Ulteriori ricerche immunologiche e sierologiche delucideranno meglio tale questione che attualmente annunciamo solo come ipotesi.

* * *

L'importantissimo quesito se, e in quanto, il polimorfismo clinico della polmonite dipenda da differenze bio-patologiche dei germi in causa è tutt'altro che nuova; ma riacquista oggi speciale attualità in seguito alla individualizzazione dei varii tipi sierologici di pneumococco.

Certo il fatto della maggiore patogeneità del I, II e III tipo in confronto del IV, il primato che per la mortalità spetta al III tipo (45 % secondo gli AA. Americani), sono già elementi tali da poter giustificare la affermazione generica che il tipo del germe può influenzare il decorso della polmonite e che quindi la conoscenza di esso può avere qualche importanza per la prognosi (Avery, Chickering, Cole e Dochez; Strumia); ma ciò, secondo noi, non significa ancora che a ciascun tipo di pneumococco corrisponda un determinato tipo clinico di affezione pneumonica.

In Italia Strumia avrebbe bensì rilevato notevoli differenze cliniche fra tipo e tipo; Pontano, per contro, non ne rimarcò alcuna.

Per apportare un autorevole contributo a così importante questione occorrerebbe invero una ben vasta casistica, senza della quale rimane difficile lo sceverare esattamente quello che spetta alla varietà del germe e quello che spetta alla personalità dell'infermo (età, condizioni fisiche, abitudini, ecc.).

Ad ogni modo crediamo utile riferire succintamente ed obbiettivamente i risultati dell'accurata osservazione di cui furono oggetto i nostri ammalati.

Nessuna differenza sostanziale fra tipo e tipo potemmo riscontrare circa l'inizio della malattia, la presenza o meno del classico dolore puntorio, dell'« erpes » e del rossore del pomello, i caratteri dell'espettorato, la curva leucocitaria, la urobilinuria, la eliminazione dei cloruri.

Il lato prevalentemente colpito fu il destro, ma anche a tale proposito non ci fu possibile rilevare differenze fra tipo e tipo: lo stesso dicasi della durata, della evoluzione, della successione dei focolai di epatizzazione.

Per contro, abbiamo trovato un certo nesso fra tipo del germe ed età degli infermi. Infatti, mentre gli ammalati da tipo I, II e IV erano prevalentemente individui giovani o di età media, i sei pazienti in cui era in causa il tipo III, erano tutti individui di età piuttosto avanzata (dai 52 ai 73 anni).

In quanto alla gravità del decorso ed alla compartecipazione del sistema nervoso e di quello circolatorio, i casi più gravi furono quelli da tipo III; essi dimostrarono anche un certo carattere di atipicità. Ciò sarebbe in accordo con quanto, come sopra abbiamo ricordato, viene affermato dalla maggior parte degli AA.; ma non bisogna dimenticare il fatto già accennato del-

l'età abbastanza inoltrata di tutti i nostri polmonitici da tipo III; fatto che impedisce a noi, sulla base esclusiva della nostra esperienza, di dare grande importanza alla particolare gravità di questi casi. È ben noto infatti come la polmonite lobare nella tarda età decorra frequentemente in modo più o meno atipico, ed in genere comporti una prognosi molto più grave che d'ordinario.

Con particolare attenzione abbiamo seguito la curva termica dei nostri ammalati. A tale proposito bisogna ricordare come Strumia abbia a questo riguardo riscontrate differenze abbastanza rilevanti in rapporto ai vari tipi, differenze che detto A., nel suo pregevole lavoro, mette in rilievo anche con la riproduzione di varie curve termometriche.

Le nostre osservazioni ci impediscono di accettare il modo di vedere di Strumia. Facendo infatti astrazione da quel certo carattere di atipicità dei casi da tipo III (che noi riteniamo più in funzione della età e delle condizioni generali dei nostri pazienti, che del tipo di pneumococco), non solo non ci è stato possibile osservare sostanziali differenze fra un tipo e l'altro, ma, nello stesso tipo, accanto alle classiche curve stabilite da Wunderlich, abbiamo trovato presso a poco in egual proporzione delle curve termiche più o meno irregolari.

Riferendoci, ad esempio, alle polmoniti da tipo I, che sono quelle di cui abbiamo un maggior numero di osservazioni, cioè 16 casi (astrazion fatta dai 4 casi ad esito letale), su 12 casi, la temperatura decorse in modo atipico 6 volte, cioè nella metà di essi.

Questa frequenza di atipicità è tanto più notevole in quanto si riferisce al tipo I; tipo nel quale Strumia, in condizioni di tempo e di luogo diverse dalle nostre, ha osservato in genere l'andamento classico.

Riproduciamo qualche esemplare di tali curve atipiche; esse documentano chiaramente quanto sopra abbiamo detto.

CASO 17.

CASO 17° – T. Bruno, a. 19. Carbonaio – TIPO I

Giorno di malattia: 4° 5° 6° 7 8° 9° 10° 11°

41 40 39 38 37 36

Febbre irregolarmente remittente; crisi

CASO 26.

CASO 26° - F. Natale, a. 28. Bracciante — TIPO I

Febbre continua: lisi « en échelons »

CASO 51.

CASO 51° - I. Domenico a. 20. Militare — TIPO I

Febbre continua; lisi uniforme

Notevole pure ci sembra la curva termica del caso 36°, (pure da tipo I), nel quale ad un primo ciclo febbrile classico concomitante l'epatizzazione del lobo polmonare inferiore destro, dopo 4 giorni di apiressia durante i quali non si era avuta la risoluzione completa del focolaio, vedemmo seguire un secondo ciclo febbrile nettamente atipico, che potremmo ricondurre a quel particolare tipo di febbre per il quale i Francesi parlano con Jaccoud di « *Pneumonie à reprises* ».

Evidentemente si tratta di una di quelle forme particolari che Fränkel chiamò « polmoniti ricorrenti », Sée « polmoniti a ricadute », Achard e Grenet « polmoniti recidivanti ».

Tali forme sarebbero relativamente rare (1/28 dei casi secondo Grisolle; assai meno secondo Menetrier e Stévenin).

CASO 36

CASO 36° G. Narciso, a. 15. Colono — TIPO I

Giorno di malattia: 5° 6° 7° 8° 9° 10° 11° 12° 13° 14° 15° 16° 17° 18° 19° 20° 21° 22° 23°

41
40
39
38
37
36

Oltre che per la rarità, il nostro caso ci sembra interessante pel fatto che, rimanendo unico e, per così dire, continuo il focolaio di epatizzazione, tanto durante il primo ciclo febbrile, *tipico*, come durante il secondo, *atipico*, fu dall'escreato isolato sempre un pneumococco del I tipo.

In quanto alle complicazioni notammo 4 volte l'empiema (Casi 25°, 29°, 35°, 51°) ed una volta la cistite (Caso 21°). Come già abbiamo avuto luogo di accennare, il tipo del germe isolato da queste complicazioni corrispose sempre al tipo del germe precedentemente isolato dall'escreato.

In uno degli empiemi (Caso 25°) era in causa il tipo IV; negli altri 3 empiemi e nella cistite ritrovammo sempre il tipo I. Questo concorda con quanto altri AA. (Armstrong, Pontano) hanno notato; che cioè il tipo I ha una speciale importanza nella patogenesi delle complicanze della polmonite lobare.

Riassumendo:

1) Rimane accertata anche nella nostra regione (Siena) la presenza dei 4 tipi Sierologici di Pneumococchi sui quali gli AA. Americani fondano la loro classificazione.

2) Nei casi di polmonite lobare (osservati dal marzo 1921 al febbraio 1923), la frequenza di questi tipi fu del 34.78 % pel tipo I; del 21.73 pel tipo II; del 13.04 pel tipo III; del 30.43 pel tipo IV.

A questo proposito è importante rilevare come il IV tipo si sia dimostrato tanto per la morbilità che per la mortalità, d'una importanza notevolmente superiore a quella che in genere gli viene attribuita da altri AA.

Le forme più gravi e la mortalità più alta sono state osservate nel tipo III; ciò però nei casi di nostra osservazione va messo in rapporto col fatto che questo tipo ha particolarmente infierito in soggetti attempati.

Le complicanze sono state osservate con particolare frequenza nel tipo I.

A parte ciò non è stato possibile rilevare sostanziali differenze cliniche in rapporto ai varii tipi di pneumococco: pertanto siamo propensi a ritenere

che il « polmiorfismo clinico » della polmonite lobare dipenda dalla « personalità » dell'infermo assai più che dal tipo del germe.

3) In 4 casi di Ulcera corneale furono isolati costantemente Pneumococchi del IV tipo.

4) Per ciò che riguarda le ricerche bacteriologiche, confermiamo il fatto già noto della perfetta concordanza fra reazione agglutinante e reazione di precipitazione; proponiamo, in aggiunta agli altri metodi rapidi per la diagnosi del tipo, il metodo dell'agglutinazione allo stato nascente; insitiamo inoltre sulla opportunità di adoperare come terreno culturale ottimo per conservare la vitalità, l'agglutinabilità e la virulenza del Pneumococco, il sangue di Coniglio defibrinato e riscaldato 1 ora a 55°.

CENNI BIBLIOGRAFICI.

1. ARMSTRONG. The Brit. Journ. Exp. Path. Dicembre, 1922, p. 287.
2. AVERY. Journ. Exp. Med. 1915, XXII, p. 804.
3. ID. Journ. Am. Med. Ass., 1918, n. 1, p. 17.
4. AVERY, CHICKERING, COLE AND DOCHEZ. Studies from the Rock: Inst. f. Med. Res., 1918, XXXIX, p. 483.
5. BANTI. Sperimentale, 1890, f. IV e V.
6. BIELING. Centr. f. Bakt., 1921, p. 257.
7. BLACKE. Journ. Exp. Med., luglio 1917, XXVI, pag. 67.
8. CHICKERING AND PARK. Riass. in Pathologica, 1919, p. 118.
9. CLOUGH. Journ. Exp. Med., 1919, XXX, p. 123.
10. DECLICH. Bioch. e Terap. Sperim., 1922, p. 293.
11. DOCHEZ AND GILLESPIE. Journ. Am. Med. Ass., 1913, XLI, p. 727.
12. FERRIO. *Diagnosi Clinica Malattie Int.* Unione Tipog. Torinese, 1908, vol. II.
13. FOÀ. Ass. Med. It., Congresso Padova, 1889.
14. GRIFFITH. Lancet, luglio 1921, pag. 227.
15. HANES. Journ. Exp. Med., 1914, XIX, pag. 38.
16. HALL, STONE, SIMPSON. Riass. in Pathologica, 1919, p. 122.
17. HOWARD. Riass. Pathologica, 1919, pag. 123.
18. LISTER. Pubblic. n. 2, of the Sout African Inst. f. Med. Res., 1913.
19. ID. Pubblic. n. 2, of the Sout African Inst. f. Med. Res., 1916.
20. MARGINESU e CORDA. Atti R. Acc. Fisiocritici (Seduta 30 dicembre 1921). Tipog. Editrice S. Bernardino. Siena, 1922.
21. MEDALIN e SCHIFF. Riass. in Path., 1919, pag. 186.
22. MENETRIER et STÉVENIN. *Pneumonie.* Nouveau Traité de Médecine (ROGER, WIDAL, TEISSIER). Masson, Paris, 1920.
23. NEUFELD und HÄNDEL. Arb K. Gesundheitsamte, 1910, XXXIV, pag. 293.
24. NICOLE et DEBAINS. Riass. Bull. Inst. Past., 1920, p. 64.
25. OLIVER. Journ. of Infect. Dis., 1921, n. 5, p. 518.
26. OLMSTEAD. Journ. Immunology, 1917, II, p. 425.
27. PANE. Centr. Bakt., 1897, XXI, p. 664.
28. PANICHI. Arch. Farmacol. Speriment., 1907.
29. ID. *Riassunto dei lavori sul siero antipneumonico* PANE. Tipog. Manfredi, Napoli, 1902.
30. PONTANO. Annali d'Igiene, 1922, p. 525.
31. RAPHAEL. Riass. Bull. Ist. Past., 1920, p. 313.
32. SACQUÉPÉE. C. R. Soc. Biol., 1921, p. 639 e p. 770.
33. SEGALE. Path., 1919, p. 3.
34. STAEHELIN. *La polmonite crupsa.* Trattato di Medicina Int. (MOHR-STAEHELIN). Soc. Editr. Libraria. Milano, 1915.
35. STILLMANN. Journ. Exp. Med., 1917, XXVI, p. 513.
36. ID. Journ. Exp. Med., 1919, XXIX, p. 251.
37. STRUMIA. Archivio per le Scienze Mediche, 1921, f. 3-4.
38. THOMSEN et CHRISTENSEN. Riass. in Bull. Ist. Past., 1921, pag. 735.
39. TIZZONI e PANICHI. Arch. Farmacolog. Sperim., 1903.
40. URQUHART. Lancet, dicembre 1921, p. 1313.

III.

Ospedale Civico di Gallarate

Intorno alla dissociazione delle ritenzioni biliari nella tubercolosi.

Osservazioni del dott. Aurelio Germani, medico primario.

È noto a tutti i pratici l'influenza che possono esercitare sulla ghiandola epatica i morbi infettivi e fra questi senza forse la tubercolosi occupa un posto importante. Il Castellino già da tempo aveva richiamata l'attenzione sull'insufficienza funzionale del fegato nel decorso dell'infezione tubercolare e sul piccolo sviluppo epatico nei tubercolosi e negli eredo-tubercolosi appartenenti alla prima combinazione morfologica del De-Giovanni, il quale ultimo aveva anzi notato lo stretto rapporto fra funzionalità epatica e costituzione morfologica del fegato colpito di sovente durante l'evoluzione della malattia sia direttamente dal bacillo di Koch sia dai veleni da quest'ultimo elaborati.

Questa condizione di meiopragia non sempre viene riconosciuta, anzi il più delle volte è clinicamente latente e può essere svelata col mezzo di ricerche chimiche alle quali ho appunto ricorso per sondare la funzione biligenica nei tubercolosi che con relativa frequenza vengono ricoverati nel servizio medico da me diretto.

Già da tempo Liebermeister aveva ammesso che la cellula epatica per una alterazione funzionale può essere impossibilitata a trattenere la bile e ad ostacolarne il passaggio in circolo (ittero acatectico) e Chauffard pure sostenne che il fegato nelle più svariate contingenze patologiche può essere sede di lesioni minime testimoniate dalla coluria senza ittero. Brault, Brulé, Lemierre hanno fatto conoscere dei segni di ritenzioni biliari dissociate mediante la ricerca dei pigmenti biliari e degli acidi biliari nelle urine, ritenzioni che secondo gli AA. indicherebbero un disturbo della cellula epatica quando questa è sottoposta all'influenza dannosa di cause tossico-infettive e senza che nel paziente si possono riscontrare o ittero o sub-ittero.

Che cosa accade quando il fegato è turbato nella sua funzione biligenetica? Può avvenire che i pigmenti e gli acidi biliari non vengano escreti parallelamente trattandosi ora gli uni ora gli altri isolatamente e costituendo appunto le facili ritenzioni biliari dissociate rilevabili con espedienti chimici.

Brulé a proposito di tubercolotici in periodo avanzato della malattia riscontrò soventi volte acidi biliari nelle urine e lo stesso risultato ebbero Cassaet, Mongum, Müller il quale ultimo però in pazienti che si trovavano in un periodo meno inoltrato della malattia notò più spesso urobilina.

Seiler e Grimm rinvennero quest'ultima assai scarsa nell'inizio dell'affezione, in quantità notevole quando invece la tubercolosi è generalizzata e gli stessi risultati ottenne Ascoli in pazienti con escavazioni polmonari e con grave deperimento.

Queste ritenzioni biliari dissociate sarebbero esponenti dell'insufficienza epatica specie latente e rilevabili mediante ricerche delle urine che io feci stu-

diando alcuni pazienti di tubercolosi ricoverati nel mio servizio medico, ricerche che servirono di argomento della presente nota che stava compilando quando comparve sull'accreditato periodico scientifico « Folia medica » un diligente lavoro sullo stesso argomento del dott. Goglia della Clinica del prof. Castellino.

Per ogni singolo caso ho cercato la presenza degli acidi biliari coi metodi di Haj e di Pettenkofer, dei pigmenti biliari col procedimento di Gmelin e del Marechal, dell'urobilina calcolando dalla intensità della fluorescenza verde la quantità più o meno rilevante dalla medesima e dell'uroeritrina col solito metodo dell'acetato di piombo.

Il protocollo delle mie ricerche sarebbe il seguente:

OSSERVAZIONE I. — Maria M., anni 23. Broncopolmonite bilaterale dei lobi superiori; febbre quotidiana. Bacilli di Koch nello sputo e cellule alveolari. Modica urobilinuria; traccie minime di uroeritrina; pigmenti ed acidi biliari assenti.

OSSERVAZIONE II. — Celeste B., anni 49. Broncopolmonite distruttiva bilaterale. Bacilli di Koch, nello sputo associazioni microbiche; fibre elastiche; febbre serotina. Urobilina in quantità; uroeritrina traccie; acidi biliari presenti; pigmenti assenti.

OSSERVAZIONE III. — Guido C., anni 34. Broncopolmonite distruttiva destra. Broncopolmonite a focolai disseminati a sinistra, febbre serotina, cachessia, bacilli e fibre elastiche nello sputo. Urobilina in copia, acidi biliari presenti. Uroeritrina e pigmenti assenti.

OSSERVAZIONE IV. — Carlo D., anni 47. Bronchiolite apicale sinistra; apiretico; buona condizione generale; scarsissimi bacilli di Koch; urobilina traccie; uroeritrina acidi e pigmenti biliari assenti, esce migliorato assai e dopo qualche mese rientra con fatti cavitari, febbre serotina, cachessia; fibre elastiche nello sputo con nmerosi bacilli di Koch; urobilina in copia nelle urine; uroeritrina; pigmenti biliari assenti; acidi biliari traccie.

OSSERVAZIONE V. — Maria R., anni 21. Bronchiolite apicale sinistra; apiretica; negativo l'esame dello sputo; nelle urine traccie incalcolabili di uroeritrina e di urobilina, pigmenti ed acidi biliari assenti.

OSSERVAZIONE VI. — Geromina M., anni 23. Sclerosi apicale sinistra, apiretica, negativo l'esame dello sputo; traccia d'urobilina nelle urine; uroeritrina, pigmenti ed acidi biliari assenti.

OSSERVAZIONE VII. — Erminia C., a. 16. Bronchiolite e peribronchite sclerotizzante destra apiretica; scarsissimi bacilli di Koch nello sputo; urobilina in traccie minime nelle urine; uroeritrina, pigmenti ed acidi biliari assenti.

OSSERVAZIONE VIII. — Giuseppe C., anni 20. Sclerosi apicale destra; tendenza alla emottisi, febbre ad intervalli in rapporto col fatto emottisi; negativo l'esame degli sputi; nelle urine traccie di urobilina; uroeritrina, pigmenti ed acidi biliari assenti.

OSSERVAZIONE IX. — Angelo B., anni 44. Broncopolmonite tubercolare dei due lobi superiori; febbre quotidiana, bacilli di Koch nello sputo; nelle urine urobilina in copia; uroeritrina ed acidi biliari assenti; pigmenti traccie minime.

OSSERVAZIONE X. — Leopoldo B., anni 17. Broncopolmonite tubercolare bilaterale, febbre quotidiana; positivo il reperto del bacillo di Koch nello sputo; nelle urine urobilina in copia; acidi e pigmenti biliari, uroeritrina assenti.

OSSERVAZIONE XI. — L. Maria, anni 18. Bronchiolite apicale sinistra; apiretica, scarsissimi bacilli di Koch nello sputo; nelle urine traccie di urobilina; uroeritrina, pigmenti ed acidi biliari assenti. Molto migliorata nelle condizioni generali e locali, ma dopo qualche mese, dopo un attacco di influenza precipita in modo rapidissimo e rientra di nuovo in condizioni assai gravi con fatti distruttivi a sinistra e broncopolmonite a destra a focolai disseminati; febbre

serotina; bacilli in copia, fibre elastiche ed associazioni microbiche nello sputo; nelle urine abbondante urobilina, uroeritrina assente, pigmenti biliari ed acidi biliari traccie.

OSSERVAZIONE XII. — Giuseppe L., anni 58. Esiti di pleurite bilaterale; broncopolmonite caseosa, lobi superiori; febbre quotidiana, cachessia; presenti gli acidi biliari; urobilina pigmenti biliari ed uroeritrina assenti nelle urine.

OSSERVAZIONE XIII. — Robertino S., anni 26. Sclerosi apicale destra apiretica; negativo l'esame degli sputi; urobilina traccie nelle urine, uroeritrina acidi e pigmenti biliari assenti.

OSSERVAZIONE XIV. — Ester C., anni 50. Broncopolmonite tubercolare bilaterale; febbre quotidiana; positivo l'esame dello sputo; urobilina presente in discreta quantità nelle urine; uroeritrina pigmenti biliari ed acidi biliari assenti.

OSSERVAZIONE XV. — Carolina Z., anni 15. Broncopolmonite distruttiva tubercolare bilaterale; febbre serotina, fibre elastiche e bacilli in quantità nello sputo; acidi biliari presenti; urobilina uroeritrina in traccie nelle urine.

OSSERVAZIONE XVI. — Alessandro S., anni 18. Bronchiolite apicale sinistra; apiretico, negativo il reperto dello sputo; traccie minime di urobilina nelle urine. Uroeritrina acidi e pigmenti assenti.

OSSERVAZIONE XVII. — Ambrogio C., anni 48. Broncopolmonite bilaterale con fatti cavitari, febbre serotina; cachessia; bacilli e fibre elastiche nello sputo; urobilina nelle urine abbondante; assenti i pigmenti biliari e l'uroeritrina, presenti gli acidi.

OSSERVAZIONE XVIII. — Giovanna Z., anni 26. Bronchiolite bilaterale; apiretica, scarsissimi bacilli di Koch nello sputo; buone condizioni generali; urobilina nelle urine traccie; pigmenti ed acidi biliari; uroeritrina assenti.

OSSERVAZIONE XIX. — Antonia P., anni 17. Sclerosi apicale destra; negativo l'esame dello sputo; apiretica, urobilina, uroeritrina, pigmenti ed acidi biliari assenti nelle urine.

OSSERVAZIONE XX. — Giuseppina R., anni 36. Broncopolmonite tubercolare diffusa a sinistra, febbre quotidiana; positivo l'esame dello sputo; urobilina in discreta quantità nelle urine; acidi biliari traccie minime; pigmenti e uroeritrina assenti.

OSSERVAZIONE XXI. — Francesco C., anni 29. Broncopolmonite sinistra con fatti cavitari, febbre serotina; cachessia; fibre elastiche e bacilli di Koch nello sputo; urobilina in copia nelle urine; presenti gli acidi biliari, assenti i pigmenti e l'uroeritrina.

OSSERVAZIONE XXII. — Oresta G., anni 13. Broncopolmonite bilaterale con fatti cavitari; febbre serotina; cachessia; bacilli e fibre elastiche nello sputo, urobilina e acidi biliari presenti nelle urine; assenti i pigmenti e l'uroeritrina.

OSSERVAZIONE XXIII. — Carlo C., anni 36. Broncopolmonite bilaterale con fatti cavitari; febbre serotina; cachessia; fibre elastiche e bacilli nello sputo; nelle urine urobilina in copia; acidi biliari presenti; pigmenti ed uroeritrina assenti.

OSSERVAZIONE XXIV. — Candida C., anni 27. Broncopolmonite distruttiva lobo superiore destra; febbre serotina; bacilli negli sputi; urobilina nelle urine in discreta copia; acidi pigmenti biliari e uroeritrina assenti.

OSSERVAZIONE XXV. — Natalina Q., anni 17. Bronchiolite apicale destra; apiretica; negativo il reperto dello sputo; urobilina nelle urine traccie minime; uroeritrina pigmenti ed acidi biliari assenti.

OSSERVAZIONE XXVI. — Maria L., anni 26. Bronchiolite apicale sinistra; apiretica, negativo il reperto dello sputo; urobilina, uroeritrina, acidi e pigmenti biliari assenti nelle urine

OSSERVAZIONE XXVII. — Carolina C., anni 39. Sclerosi apicale destra; apiretica; negativo il reperto dello sputo; nelle urine traccie di urobilina; uroeritrina, pigmenti ed acidi biliari assenti.

OSSERVAZIONE XXVIII. — Adele P., anni 21. Broncopolmonite bilaterale tubercolare; caverne ai lobi superiori; febbre serotina; cachessia; negli sputi bacilli e fibre elastiche; nelle urine urobilina in copia; acidi biliari presenti, assenti i pigmenti e l'uroeritrina.

OSSERVAZIONE XXIX. — Antonia R., anni 30. Sclerosi bilaterale apicale:

apiretica, negativo l'esame dello sputo; nelle urine traccie di urobilina; pigmenti acidi biliari e uroeritrina assenti.

OSSERVAZIONE XXX. — Luigia F., anni 35. Broncopolmonite bilaterale; caverne ai due lobi superiori; febbre serotina; bacilli e fibre elastiche nello sputo urobilina nelle urine in copia; acidi biliari traccie minime; pigmenti e uroeritrina assenti.

I risultati da me ottenuti non diversificano da quelli degli altri ricercatori riguardo alla frequenza maggiore della ritenzione isolata dei pigmenti biliari e quindi della urobilina in confronto degli acidi, per quanto la percentuale di quest'ultimi da me ottenuta sia stata maggiore di quella degli altri AA., minore quella riflettente l'uroeritrina e pressochè uguale invece quella dei pigmenti biliari.

La presenza degli acidi sola l'ho contestata nelle forme cachetticho e notai che la quantità della urobilina era più o meno rilevante a seconda del periodo della malattia, ed infatti nelle forme iniziali è sempre stata in proporzioni minime mentre invece aumentava in quantità nelle forme gravi e in periodi avanzati.

Tale discordanza nella quantità dell'urobilina l'ho rilevata in alcuni degli stessi ammalati che riparavano per due volte e in periodi diversi nel mio servizio, infatti mentre prima quando la lesione era iniziale e che le cure igieniche e dietetiche ne migliorarono sempre più le condizioni generali e locali, la urobilina era presente in minime traccie fino a scomparire ad intervalli: quando invece ripararono la seconda volta in Ospedale ed in condizioni assai peggiorate sia localmente sia dal punto di vista generale (grave tossiemia) l'urobilina aumentò in quantità.

Ma v'ha di più, l'urobilina fu da me constatata isolatamente mentre la prova all'uroeritrina dei pigmenti e degli acidi biliari era negativa e solo rarissime volte quest'ultimi li trovai associati all'urobilina.

Questo risultato sta a dimostrare una vera dissociazione nelle ritenzioni biliari, dissociazione che trova la sua ragione di essere nel fegato sia per una semplice alterazione funzionale della cellula epatica sia per una vera lesione anatomica della medesima.

La clinica, la patologia sperimentale, l'anatomia patologica ci hanno appreso come il fegato risenta facilmente l'azione dannosa dei germi infettivi e dei loro veleni alterandone la struttura o la funzionalità malgrado che le alterazioni possano decorrere silenziose ed essere riconosciute solo mediante espedienti di laboratorio.

E giacchè siamo in tema di tubercolosi noi possiamo al tavolo anatomico trovare nei cadaveri tubercolotici alterazioni epatiche consistenti sia in lesioni dei follicoli dovute ai bacilli di Koch ovvero alterazioni che riguardano il tessuto interstiziale oppure degenerazione grassa od amiloide del fegato od anche iperplasie in rapporto all'azione di corpi bacillari o tossine, alterazioni cui sono imputabili i disturbi funzionali della ghiandola epatica, nel più dei casi latenti e rilevabili facilmente con ricerche all'uopo. Circa le relazioni fra insufficienza della cellula epatica e ritenzione biliare riferendomi primieramente al fenomeno urobilinuria dirò che quest'ultimo rappresenta una riten-

zione anormale dei costituenti biliari in rapporto causale di una insufficienza epatica. A tutti è noto l'urobilina è un pigmento che deriva dal bilinogeno il quale si forma nell'intestino della bilirubina una parte della quale viene portata al fegato attraverso la porta.

Nel fegato poi viene condotto in parte colla bile nell'intestino e in piccola proporzione passa per le sovraepatiche nel circolo generale e si elimina colle urine le quali appena emesse contengono solo bilinogeno che si trasforma a contatto dell'aria e della luce in urobilina.

La ritenzione biliare pertanto è legata o a lesione del fegato o ad occlusione delle vie biliari o ad emolisi più o meno intensa e nella tubercolosi l'urobilinuria è in rapporto o con alterata funzionalità del fegato o con lesioni della cellula epatica sia che nelle urine si faccia manifesta o no l'uroeritrina e le eliminazioni di pigmenti o acidi biliari.

Fu l'Hayem nel 1887 il primo ad affermare che l'urobilinuria è in relazione coll'insufficienza del fegato e le sue idee furono accettate e confermate dagli studiosi. Nella tubercolosi pertanto, stando a quanto asserì l'Haiyem la constatazione mediante opportune ricerche della dissociazione nelle ritenzioni biliari, parla per l'interessamento del fegato sia che quest'ultimo si alteri funzionalmente sia anatomicamente e per conseguenza incapace di impedire il passaggio in circolo degli elementi biliari. Però se tali meiopragie funzionali o lesioni anatomiche servono a spiegare il fenomeno della dissociazione delle ritenzioni biliari noi dobbiamo tenere calcolo di un altro fattore che ha pure la sua importanza specie nei casi nei quali il fenomeno non può solamente mettersi in rapporto coll'azione esercitata dal bacillo di Koch e dai suoi veleni sul fegato, ma anche può collegarsi con una esagerata distruzione di K. b. per un processo emolitico causato dalle tossine tubercolari a somiglianza di altri virus come il malarico, le tossine tifiche pneumoniche ed altri elaborati dai differenti microrganismi artefici delle più svariate infezioni con processi di più o meno eccessiva emottisi.

Il Ludke dimostrò nel sangue di tubercolosi la presenza di autoemolisine e Bernar vi trovò nella tubercolosi un aumento del potere emolitico della milza. Bisogna poi tener calcolo di un'altra condizione cioè del fattore termico che influenza l'eliminazione dell'urobilina come succede del resto in altre infezioni, ad es. la febbre tifoide nella quale il maggior aumento della bilina fecale ed urinaria coincide sempre, come ho potuto osservare nei tifosi curati nell'Ospedale di Gallarate, col periodo della maggiore elevazione febbrile, quanto appunto sogliono i processi emolitici essere più intensi.

Per cui noi dobbiamo ritenere che le ritenzioni biliari sono in rapporto non solo coll'alterata funzionalità del fegato ma anche coll'azione emolitica delle tossine tubercolari.

Riguardo agli acidi biliari la constatazione da me fatta della loro presenza solo in pochi casi mi ha dimostrato che quest'ultimi si riferivano ad ammalati in preda a cachessia rilevante con sofferenza della cellula epatica fattasi incapace a trattenerli e impedirne il passaggio in circolo e nelle urine.

Passando all'uroeritrina dirò che già Heller e Simon la riscontrarono negli

affetti da epatopatia. Primavera poi Reale, Riva e Ascoli conclusero che l'uroeritrinuria dinota uno stato latente morboso del fegato. Lo stesso si può ripetere per i pigmenti biliari.

Alla stregua delle mie limitate ricerche posso concludere che:

A) La presenza dell'urobilina e degli acidi biliari accompagnati o no da uroeritrina e pigmenti biliari rappresenta turbe funzionali o anatomiche della biligenesi;

B) L'urobilinuria è quella che più frequentemente si riscontra nella tubercolosi che è più o meno intensa a seconda della gravità dell'affezione e della presenza della febbre;

C) Le dissociazioni biliari indicano la partecipazione del fegato nella tubercolosi ed anche un'emolisi più o meno intensa.

Gallarate, luglio 1923.

IV.

ISTITUTO DI PATOLOGIA SPECIALE MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
(diretto dal prof. A. ZERI)

Studi ulteriori su di una linfoadenite inguinale epidemica occorsa in Ronciglione.

Dott. VITTORIO VANNI, assistente.

In un precedente articolo, (*Riforma Medica*, n. 19, 1922) ho avuto già occasione di descrivere la malattia e le ricerche preliminari che mi propongo di completare nel presente lavoro.

Ricorderò brevemente, come per iniziativa ed incarico del prof. Zeri, Direttore dell'Istituto, fui inviato in Ronciglione (Roma), per condurvi i primi studi sulla malattia, che era stata già segnalata e descritta dal dott. Sala, Direttore del locale Ospedale, con dettagliato rapporto al Consiglio Sanitario Provinciale.

Tale forma morbosa, insorta epidemicamente, ed ora completamente spenta (se ne osservarono venti casi in tutto), consisteva in una flogosi subacuta dei gruppi linfatici inguinale e crurale, preceduta da sintomi prodromici (malessere generale, dolore locale, a volte puntorio a volte gravativo), a cui seguiva, in corrispondenza, una tumefazione, raggiungente in venti-trenta giorni il volume di un grosso uovo di gallina: tali fenomeni erano accompagnati da febbre

modica e irregolare. Le glandole finivano per subire un processo colliquativo, senza arrivare però mai alla confluenza, per cui si ulceravano all'esterno, conservando ciascuna la propria individualità: la lesione veniva così ad assumere l'aspetto di un vespaio. Dalle ulcerazioni fuorusciva un essudato lattiginoso. Il decorso era cronico (quattro-sei mesi) piuttosto benigno; si aveva guarigione spontanea, indipendentemente dall'ablazione chirurgica delle glandole, e, come esito, al luogo delle singole ulcerazioni, residuavano cicatrici raggiate, aderenti ai piani profondi per un punto centrale, oppure si aveva semplicemente una zona eritematosa frastagliata, occupante la regione inguino-crurale.

Parallelamente al decorso della malattia, si osservarono, nel sangue, modificazioni speciali: nei primi tempi dell'infezione si osservava aumento del numero dei leucociti (9000-14000 per mmc.) con polinucleosi neutrofila (80-90 %), a cui si sostituiva ben presto una singolare polinucleosi basofila (20-30 %), alcune volte associata a polinucleosi eosinofila (5-10 %). Il liquido estratto colla puntura esplorativa delle glandole affette, conteneva, oltre a corpuscoli di pus, qualche polinucleato basofilo ed eosinofilo, e, costantemente e in quantità stragrande, un micrococco minutissimo, mobile, gramnegativo, ben colorabile colla fuchsina di Ziehl, alcune volte intracellulare, specialmente nel periodo di guarigione, ma più spesso libero, aggruppato in vasti sciami irregolari, raramente in gruppi isolati di 2-3 individui. Nell'agar si sviluppava in coltura pura, ma lentamente, con caratteri simili al micrococco melitense. Il germe isolato era agglutinabile (a titolo oscillante fra 1 : 50 e 1 : 200) dal siero degli ammalati, a titolo più elevato (fino a 1 : 500) nel periodo di guarigione. Il germe stesso è stato isolato (in un caso) dal sangue: più frequentemente nelle orine (in quattro casi).

Il potere patogeno, nelle cavie, consisteva in tumefazioni dei gangli linfatici mesenterici e peritoneali, reperto ottenuto tanto iniettando in esse l'essudato delle glandole, quanto le colture del germe.

Queste ricerche preliminari sono state ulteriormente completate nell'Istituto di Patologia Medica, nel modo che mi propongo di esporre.

***

L'esame istologico delle glandole linfatiche umane, asportate chirurgicamente, dà un reperto caratteristico.

In esse si nota iperplasia notevole del connettivo interstiziale, con proliferazione attiva di elementi connettivali giovani (vedi fig. 1 a pag. 633).

Esso il più delle volte è riccamente infiltrato di elementi rotondi (vedi fig. 2 a pag. 633) e lascia nettamente delimitati i follicoli linfatici, che vengono ad assumere l'aspetto di isolotti sparsi nel connettivo iperplastico, cogli elementi assai stipati e fortemente tingibili (vedi fig. 1 a pag. 633). Non mancano cellule epitelioidi e cellule plasmatiche. Caratteristica è la presenza di abbondanti ele-

menti basofili ed eosinofili, ben dimostrabili colla colorazione di Giemsa, e qualche rara cellula gigante a nucleo polimorfo, lobato o frastagliato, con reticolo cromatinico lasso, provvisto alcune volte di uno o più nucleoli. Questi elementi si possono paragonare alle cellule di Sternberg. L'esame istologico perciò ci autorizza a concludere per un linfogranuloma, e alla denominazione linfadenite inguinale dobbiamo sostituire quella di *linfogranuloma inguinale*.

***

Una sindrome morbosa simile, sebbene, per parecchi punti, se ne discosti nettamente, fu per la prima volta completamente descritta da Durand-Nicolas e Favre di Lione, i quali proposero di chiamarla linfogranulomatosi subacuta inguinale; più recentemente da Ravaut, Boulin e Rabeau, fu denominata paradenolinfite suppurata benigna: essa ha inizio con fenomeni di infezione generale (febbre, sudore, astenia) a cui segue tumefazione dei gangli inguinali, che si estende fino a quelli del bacino e della fossa iliaca. Si trova, in questi casi, costantemente, lesione dei genitali, che guarisce spontaneamente, senza nessun carattere di sifiloma o di ulcera molle. La malattia si contrae sempre con i rapporti sessuali.

Le glandole suppurano assai lentamente, a piccoli focolai che fistolizzano e dànno all'inguine l'aspetto di un innaffiatoio, accostandosi, in questo, alla forma morbosa in questione. Le ricerche etiologiche sono risultate infruttuose; sono da escludersi in ogni modo l'ulcera molle, la sifilide, la tubercolosi e la micosi. Il reperto etiologico consiste in polinucleosi, focolai di cellule plasmatiche, di cellule giganti e di cellule epitelioidi: manca l'eosinofilia e il reperto delle cellule di Sternberg del morbo di Hodgkin.

Concludendo, la forma morbosa da noi studiata, ha molti punti di contatto con quella descritta da Nicolas e Favre, ma se ne discosta nettamente per i seguenti fatti:

I) perchè mancano lesioni degli organi sessuali;

II) è indipendente dai rapporti sessuali: si è verificata infatti in individui di età avanzatissima, e in un fanciullo di sei anni;

III) per il reperto costante di un micrococco nelle glandole linfatiche, dove si trovano cellule del tipo Sternberg e cellule eosinofile, di più Mastzellen in discreta quantità, tanto nel tessuto della glandola, che nel sangue circolante.

***

Abbiamo visto come dal sangue, dalle orine e dalle glandole linfatiche degli ammalati si isola un micrococco assai minuto, mobile, che cresce lentamente sui comuni terreni di cultura; sull'agar in piastre, in circa quattro giorni, si sviluppano colonie puntiformi, minute, tutte di egual diametro, che raggiungono, in circa dieci giorni, il diametro di mezzo millimetro; quelle su-

perficiali appaiono rotonde e confluiscono alcune volte in una patina assai delicata; sull'agar obliquo si ha sviluppo di colonie minutissime, che, nella parte assiale della zona di semina, confluiscono in una patina translucida, spesso iridescente. Il brodo viene intorbidato solo dopo due giorni, con formazione precoce di fiocchi biancastri, che tendono a depositarsi al fondo della provetta. Le culture non dànno mai la reazione dell'indolo, non coagulano il latte nè fermentano i comuni zuccheri.

Abbiamo già parlato dei caratteri morfologici del germe: aggiungiamo qui che nei preparati allestiti da culture recenti in agar *non è raro osservare forme coccobacillari* (vedi fig. 3).

Per questi caratteri di somiglianza col micrococco melitense, siamo stati indotti a studiare più da vicino la sua affinità col m. melitense stesso. Per tale ricerca, mi sono valso della reazione di agglutinazione, ottenuta sperimentalmente con sieri agglutinanti di coniglio, e mi sono servito del coniglio stesso per studiare, in primo tempo, il potere patogeno del germe, le cui colture virulente servivano alla vaccinazione di esso.

Un'ansa normale di agar-cultura del micrococco in studio, veniva stemperata in dieci cc. di soluzione fisiologica; un cc. di tale liquido veniva diluito in nove cmc. di soluzione fisiologica; di questi un cmc. veniva nuovamente diluito in nove cmc. di soluzione fisiologica. Un cmc. di questa ultima diluizione (contenente quindi un millesimo di ansa normale di germi, veniva iniettato nella vena marginale dell'orecchio del coniglio. Dopo sei giorni veniva praticato un primo salasso di prova, per saggiare la agglutinabilità verso il germe iniettato: onde ottenere un titolo agglutinante più elevato, veniva praticata una seconda iniezione di 1/500 di ansa, ottenuta nello stesso modo, ma questa volta endoperitoneale: riportiamo qui sotto i risultati tipici della inoculazione in cique conigli:

Coniglio I. — cc. 1 di sospensione bacterica (1/1000 di ansa) viene iniettato nella vena marginale dell'orecchio; il giorno dopo viene praticata una emocoltura che riesce positiva per il germe iniettato; due giorni dopo la stessa emocoltura diviene negativa: a sei giorni di distanza dall'iniezione, si pratica il salasso di prova, con un tubo capillare tirato a punta, infitto nella vena marginale dell'orecchio: il siero agglutina il germe iniettato fino alla diluizione di 1 a 100. Il coniglio viene pesato, e si nota una diminuzione di circa 200 grammi, dal tempo dell'inoculazione. Si pratica quindi una seconda iniezione di sospensione bacterica, questa volta endoperitoneale, di 1/500 di ansa normale. Il coniglio intanto seguita a dimagrare, è pigro, e dà segni manifesti di sofferenza. Viene praticato il secondo salasso, e questa volta il titolo di agglutinazione verso il germe iniettato si spinge fino a 1 a 500. Il giorno dopo il coniglio è morto, e si procede alla autopsia, che rivela i segni macroscopici di congestione viscerale generalizzata, ma specialmente a carico della milza, che appare *notevolmente sviluppata;* ciò che colpisce l'attenzione è la *iperplasia* delle *glandole linfatiche mesenteriche e lombari.* Vengono praticate le sezioni istologiche di tutti gli organi e le brodo-colture di essi. Le sezioni vengono trattate con ematossilina-eosina, col metodo di Gram e con

Fig. 1. — *Linfogranuloma inguinale.* Iperplasia del connettivo reticolare oc 4/obb AA Zeiss (microfotografia).

Fig. 2. — *Linfogranuloma inguinale.* Iperplasia e infiltrazione infiammatoria del connettivo reticolare oc 4/obb AA Zeiss (microfotografia).

Fig. 3. — *Micrococco* (da un'agarcoltura di quattro giorni) oc 8 comp/obb 1/15 Koristka (microfotografia).

la tionina fenicata di Nicolle (con differenziamento in alcool) per la dimostrazione dei germi nelle sezioni.

Nel fegato si nota trombosi della vena centrale del lobulo, infiltrazione parvicellulare diffusa inter- e intralobulare, insieme a vaste zone di necrosi.

Nella milza iperplasia cospicua dei follicoli linfatici, numerose cellule globulifere, replezione sanguigna dei vasi della polpa.

Nelle ghiandole linfatiche tumefatte, si ha *iperplasia del connettivo reticolare* e *infiltrazione infiammatoria diffusa dei seni linfatici.*

Interessante è la distribuzione dei micrococchi, (che con la tionina fenicata di Nicolle si colorano in bleu intenso), *esclusivamente nella milza e nelle glandole iperplastiche*, sparsi liberamente nei seni linfatici delle ghiandole linfatiche, o riuniti in gruppi di pochi individui (da 4 a 10), *inclusi nelle cellule* nei preparati di milza.

Detti cocchi si ritrovano in discreta quantità negli strisci del midollo osseo.

Le colture in brodo dànno risultato positivo dalla milza e dalle ghiandole linfatiche, ma dànno risultato negativo in tutti gli altri organi, in cui anche all'esame diretto delle sezioni non si rinvengono germi di sorta.

Coniglio II. — Vaccinazione prima con 1/1000 e poi con 1/500 di ansa, con la stessa tecnica precedente. Emocoltura negativa tanto il giorno seguente che i successivi: il primo salasso dà un siero agglutinante 1 a 70, e il secondo salasso, a sette giorni di distanza dal primo, dà un siero agglutinante da 1 a 300.

Dopo 20 giorni dalla prima inoculazione, si ha la morte, con dimagramento, come nel precedente coniglio. La milza, il fegato, le glandole linfatiche, specialmente le lombari e le mesenteriche, hanno gli stessi caratteri macroscopici descritti nel caso precedente; microscopicamente non si osservano lesioni del fegato, ma la *milza* e le *glandole linfatiche* contengono *nidi di micrococchi* con il reperto istologico già descritto. *Le orine* estratte mediante puntura asettica della vescica contengono il micrococco in istudio, tanto all'esame diretto, che all'esame colturale.

Coniglio III. — Inoculazione come nei precedenti: emocultura negativa: non viene praticato il primo salasso di prova: a dieci giorni di distanza dall'inoculazione, il coniglio è dimagrato di 150 gr.: il siero agglutina il micrococco nella diluizione di 1 a 400. Si sacrifica l'animale con la commozione del bulbo. All'autopsia si riscontra un piccolo ascesso al punto dell'iniezione endoperitoneale, e iperplasia delle ghiandole mesenteriche e lombari, specialmente accentuata in queste ultime. Microscopicamente si ha *iperplasia del connettivo reticolare delle ghiandole linfatiche, riccamente infiltrato di elementi rotondi,* a nucleo vescicoloso o picnotico, spesso a parecchi nuclei. Tale reperto presenta *qualche analogia con quello umano.* I micrococchi sono anche qui in numero stragrande, specialmente nei seni linfatici.

Si trovano del pari *nella milza*, ma *inclusi nelle cellule* in gruppi di quattro — sei individui, raramente extra cellulari. Si ritrovano in coltura pura nelle orme estratte mediante puntura della vescica.

Coniglio IV. — Inoculazione come sopra; *emocoltura positiva il secondo giorno* dopo l'inoculazione, che diviene *negativa nei giorni seguenti*. In settima giornata il siero agglutina il micrococco a 1 a 200. In tredicesima giornata si ha la morte di esso e l'autopsia ha gli stessi caratteri delle precedenti. La coltura è positiva esclusivamente nella milza, nelle ghiandole linfatiche e nel materiale prelevato dal midollo osseo.

Ricerca del micrococco nelle urine positiva.

Coniglio V. — Inoculazione come sopra: il siero agglutina alla diluizione di 1 a 300; dopo sette giorni si sacrifica l'animale con commozione bulbare, e le lesioni macro- e microscopiche hanno gli stessi caratteri, sebbene meno accentuati. Si ritrova il micrococco tanto culturalmente che direttamente nelle sezioni, nella *milza* e nelle *ghiandole linfatiche*. La ricerca nelle orine è del pari positiva.

***

Coi sieri agglutinanti ad alto titolo così ottenuti, abbiamo potuto saggiare il loro comportamento verso gli stipiti di laboratorio di micrococco melitense. *Essi agglutinavano infatti il melitense, ma a titolo più basso*, e più precisamente il siero ottenuto si mostrava, rispetto all'agglutinabilità, tre volte circa meno attivo verso il melitense, come si può dedurre dai risultati riportati qui appresso:

Siero agglutinante per il micrococco in istudio.	*Agglutinazione per il micrococco melitense.*
1: 100.	1: 30.
1. 200.	1: 60.
1: 300.	1: 100.
1: 500.	1: 200.

Questi dati ci fecero pensare trattarsi di un fenomeno di agglutinazione di gruppo; in ogni modo deponevano per una grande affinità tra il micrococco in istudio e il micrococco melitense, fatto questo confermato dalla prova inversa: mediante *siero anti melitense*, ottenuto vaccinando i conigli con tecnica simile a quella descritta per il micrococco in istudio, abbiamo saggiato la agglutinabilità verso il micrococco, ed essa esisteva, ma *tre volte circa meno attiva*.

Il germe isolato quindi è secondo noi da includersi nel gruppo dei micrococchi para melitensi; ora da alcuni autori è stato studiato un micrococco para melitense *inagglutinabile dal siero anti melitense*, agglutinabile invece solamente dal siero antiparamelitense ossia dal siero specifico; d'altra parte Nègre e Raynaud hanno descritto un M. Paramelitensis *agglutinabile dal suo siero specifico* a tassi molto elevati, e solamente a deboli diluizioni dal siero antimelitense. Gli AA. hanno osservato che uno di questi stipiti, isolati con l'emocultura, era agglutinato a 1 a 500 dal siero antiparamelitense, e 1 a 100 dal siero antimelitense. Il siero dell'ammalato agglutinava il micrococco melitense a 1 a 100 e il M. Paramelitense a 1 a 500 (Besson).

Tale fenomeno di *agglutinazione crociata* è del tutto simile a quello da noi ottenuto sperimentalmente.

Interessanti sono le esperienze di inoculazione nella cavia: abbiamo già visto come, inoculando l'essudato estratto con la puntura esplorativa dai bubboni inguinali, si otteneva raramente la morte; più spesso le cavie resistevano all'infezione, ma si trovava *una lesione costante dell'apparato linfatico,* consistente in *tumefazioni ghiandolari multiple.* Iniettando tanto sottocute che endoperitonealmente le brodocolture e le sospensioni di colture in agar di micrococco in soluzione fisiologica, abbiamo ottenuto *le medesime lesioni* che iniettando direttamente il liquido dei bubboni. La cavia in genere resiste di più all'infezione del coniglio, e quando si ha la morte essa si verifica a 20-30 giorni di distanza dalla inoculazione; ma *le lesioni degli organi linfatici sono più dimostrative e più profonde*: microscopicamente la milza è congesta ed

Fig. 4. — Localizzazioni micrococciche nella milza (cavia). Forme intra extracellulari (cc 8 comp. obb. 1|15 Koristka).

ingrandita di volume, così le ghiandole linfatiche, specialmente le mesenteriche e le lombari, che raggiungono il volume di un grosso fagiuolo e al taglio lasciano fuoruscire *liquido purisimile* e dimostrano piccole zone di necrosi. Il fegato si presenta congesto e ingrandito.

Microscopicamente *nella milza* si nota il connettivo reticolare sviluppato e i vasi della polpa ripieni di sangue, i follicoli iperplastici, e tutto il tessuto infiltrato di elementi polinucleati, di cellule epitelioidi e di cellule rotonde polimorfe. Presso i numerosi focolai emorragici sono numerosissime le zolle di *pigmento ocraceo emosiderinico.* Le sezioni colorate con la tionina di Nicolle dimostrano *numerosissimi nidi di micrococco,* formati da piccoli gruppi di 5-10 individui, quasi sempre *inclusi nelle cellule,* più raramente liberi (figura 4). Lo stesso micrococco si ritrova in coltura pura dalla *semina in brodo di frammenti di milza.*

Le *ghiandole linfatiche* microscopicamente presentano anch'esse *iperplasia del connettivo reticolare* che diviene in alcune volte nastriforme, e *infiltrato da elementi infiammatori* che vengono a occupare anche i seni linfatici: sono questi elementi polimorfi, a nucleo picnotico e frastagliato, o a nucleo grosso vescicoloso a reticolo cromatinico lasso, contenente uno o due nucleoli, che *ricordano assai gli elementi che si trovano nelle ghiandole linfatiche granulomatose umane.*

Il reperto del micrococco nelle sezioni è qui abbondantissimo, ma più che trovarsi incluso nelle cellule, come nella milza, si trova, in quantità notevole, libero *nei seni linfatici,* invasi da elementi infiammatori. La coltura è *positiva* per il micrococco anche qui nelle *ghiandole linfatiche e nel midollo osseo.*

Nel fegato si trovano trombosi vasali con vaste *zone di necrosi* consistenti in rigonfiamento torbido delle cellule epatiche, i cui nuclei si presentano mal colorabili e vescicolosi. La coltura dal fegato è costantemente negativa. Nella cavia maschio la orchite parenchimatosa con suppurazione della vaginale, come si trova nella infezione sperimentale da melitense, non si produce, ma si notano *alterazioni flogistiche* consistenti più che altro in *emorragie microscopiche* negli spazî compresi fra i tubuli seminiferi, qualche volta accompagnate da infiltrazione parvicellulare. La *emocoltura* (praticata con la puntura del cuore fatta mediante la siringa di Tursini) è *positiva nei primissimi periodi dell'infezione,* poi diviene *negativa, in rapporto* assai probabilmente *alla precoce tendenza del germe a dare localizzazioni secondarie negli organi linfatici.*

Abbiamo ritrovato anche nella cavia costantemente il *micrococco nelle urine, per cui viene probabilmente eliminato.*

Quali sono le vie d'ingresso del germe? Nell'uomo non esistono lesioni genitali apparenti; non resta che la via cutanea e la via dell'anello linfatico di Waldeyer.

Nella cavia abbiamo tentato di riprodurre l'infezione per os, ma senza risultati soddisfacenti: non stentiamo a credere che la via seguita dal germe nell'uomo però sia la stessa tenuta dal micrococco melitense comune.

Di grande interesse per le nostre ricerche sono quelle recenti del Burnet sulla febbre mediterranea, che dimostrano che *il micrococco melitense è capace di dare lesioni speciali delle ghiandole linfatiche* nella cavia e nei conigli.

Già Nicolle e Conseil dimostrarono che un reattivo adatto per l'infezione melitense è la cavia, in cui si ottiene tanto per via sottocutanea che per ingestione (più lentamente): il micrococco conferisce ad essa potere agglutinante, e tende a eliminarsi per le orine.

Il Burnet d'altra parte ha dimostrato che *inoculando sottocute colture di melitense* si produce ascesso locale, al quale fa seguito costantemente *adenite inguinale e ascellare.*

I gangli non ingrossano molto, ma persistono assai lungamente, e in alcuni casi contengono *un pus caseoso che assomiglia a quello tubercolare.* Ad infezione avanzata vengono interessati tutti i gangli: mesenterici, lombari, tracheobronchiali, cervicali e sotto mascellari, e l'esame colturale di essi dimostra *la costante presenza del germe.* La milza reagisce all'inoculazione del

melitense come i gangli linfatici; il più sovente, dopo uno o due mesi dall'infezione, si trova ingrossata, con ipertrofia dei follicoli Malpighiani, e ricorda l'aspetto della milza tubercolare: dopo quattro mesi circa di durata dell'infezione, essa riacquista il volume primitivo.

Il melitense, secondo il Burnet, la cui presenza è costante negli organi linfatici, « esiste assai raramente nel sangue della cavia infetta; quando si trova, esiste in quantità minima: avviene qualche cosa di simile al bacillo tubercolare nel sangue dei mammiferi tubercolosi »: si trova invece costantemente nelle orine.

Nel fegato, nei reni e nelle capsule surrenali non si trova quasi mai; qualche volta nel testicolo e nel cervello. In una cavia inoculata sottocute, si son trovati noduli piccoli puntiformi, duri, brillanti, simili a giovani tubercoli. Queste granulazioni contenevano il melitense. « Questo germe, dice l'A., che alloggia di preferenza nei gangli linfatici e nella milza, e che si conserva lungamente nel pus, produce dunque lesioni nodulari analogamente al bacillo di Koch? ».

Si può dire, conclude inoltre il Burnet, che se non si disponesse della reazione di agglutinazione, la diagnosi dell'infezione non si potrebbe stabilire *che per mezzo della puntura della milza o di ganglio linfatico, ed è assai probabile che ciò si verifichi anche nell'uomo.*

Il coniglio, secondo l'autore, è meno recettivo della cavia all'infezione, e differisce per la *minore tumefazione della milza e dei gangli linfatici.*

***

Riassumiamo le caratteristiche generali del micrococco in istudio in confronto con quello del micrococco melitense alla seguente tabella:

Micrococco melitense.	*Micrococco in istudio.*
Cocco minuto, mobilissimo.	Gli stessi caratteri.
Gram negativo, colorabile coi comuni colori di anilina.	Si colora meglio con la fucsina di Ziehl e con la tionina di Nicolle (nelle sezioni).
In agar a piatto sviluppo in tre giorni sotto forma di colonie piccole, bianchiccie, rilevate, raggiungenti in sei o sette giorni il volume di 1 mm.	Sviluppo più lento (quattro giorni). Alcune volte le colonie superficiali confluiscono.
In agar obliquo sviluppo di una patina bianchiccia sottile, facilmente distaccabile.	Patina translucida prodotta da colonie minute confluenti, che ai bordi restano isolate.
In brodo intorbidamento dopo 24 ore.	Intorbidamento solo dopo 48 ore e più, con fiocchi biancastri che tendono a depositarsi al fondo della provetta.
Infissione in agar maggiore sviluppo alla superficie, sottile linea bianca lungo la linea di infissione.	Lo stesso comportamento.
Non coagula il latte.	Lo stesso comportamento.
Non fermenta gli zuccheri.	Lo stesso comportamento

Non produce indolo nelle colture.	Lo stesso comportamento.
Optimum di temperatura di accrescimento: 37°.	Si sviluppa anche a 30°, meglio a 37°.
È agglutinato dal siero degli ammalati di febbre melitense a forti diluizioni, a diluizioni più deboli dal siero dei conigli vaccinati col micrococco in istudio.	È agglutinato dal siero degli ammalati di linfogranuloma inguinale a forti diluizioni e dal siero dei conigli vaccinati col micrococco in istudio: *a diluizioni più deboli dal siero antimelitense* di coniglio.
Si coltiva dal sangue degli ammalati di febbre melitense.	Si coltiva, sebbene raramente, nel sangue degli ammalati di linfogranulomatosi inguinale.
Si coltiva dalle orine degli ammalati.	Si coltiva dalle orine degli ammalati.
Produce nella cavia maschio vaginalite e orchiepididimite.	Si coltiva dal liquido della puntura delle ghiandole affette. Non produce vaginalite. Raramente *lieve orchiepididimite.*
Nel coniglio per via intravenosa produce la morte in 9-12 giorni: il siero di esso è altamente agglutinante per il M. melitense, agglutina a diluizioni minori micrococco in istudio.	Nel coniglio per via intravenosa produce la morte tra il 10° ed il 30° giorno, qualche volta resiste all'infezione. Il suo siero è altamente agglutinante per il micrococco in istudio, agglutina a diluizioni minori il melitense.
Si hanno nidi microbici nella milza e nel midollo osseo. La milza non è sempre tumefatta (Burnet).	Costante tumore di milza e di alcuni gruppi linfatici dove si ritrova sempre ed esclusivamente il micrococco nelle sezioni e nelle culture, accompagnato da segni istologici di flogosi.
Necrosi del fegato.	Necrosi del fegato, mista ad alterazioni vasali.
Si trova nel sangue	Si trova nel sangue, ma raramente, a causa della precoce localizzazione secondaria.
Si trova costantemente nelle orine.	Si trova costantemente nelle orine.
La cavia è più recettiva del coniglio; si ha flogosi cronica delle ghiandole linfatiche e della milza simile alla tubercolare. Il melitense si localizza quasi esclusivamente nelle ghiandole linfatiche, nella milza, e nel midollo osseo (Burnet).	La cavia *resiste di più* del coniglio all'infezione in quanto che spesso sopravvive, ma presenta *le alterazioni più tipiche*, consistenti in *flogosi sub acuta* a tipo granulomatoso simile a quella umana. Il *micrococco si localizza precocemente ed esclusivamente nella milza e nelle ghiandole linfatiche; non raramente nel midollo osseo.*

CONCLUSIONI.

La linfoadenite inguinale, insorta epidemicamente in Ronciglione (Roma), può chiamarsi *linfogranulomatosi inguinale subacuta.*

Tale forma morbosa è l'esponente di una *speciale infezione prodotta da un micrococco* da ascriversi al gruppo dei paramelitensi, data la sua somiglianza e la differenza al tempo stesso col micrococco melitense.

La sua specificità è da opinarsi assai attendibile per le seguenti considerazioni:

1) Si coltiva dal sangue, dall'essudato delle ghiandole affette, e dalle orine degli ammalati.

2) Produce agglutinine specifiche nel sangue degli ammalati stessi.

3) Produce, negli animali da esperimento, flogosi subacute simili a quelle umane nelle ghiandole linfatiche, dove tende a localizzarsi precocemente ed esclusivamente.

4) Si coltiva dal sangue e dalle orine degli animali da esperimento.

Circa la *patogenesi* assai probabilmente tale germe:

1) Penetra, una volta esclusa la via genitale e cutanea, per la via probabilmente dell'anello linfatico di Waldayer, per cui si ha in primo tempo una *batteriemia*, accompagnata da febbre e da fenomeni generali.

2) Tende assai precocemente a dare *localizzazioni secondarie nelle ghiandole linfatiche, le cui lesioni a tipo cronico, e la benignità dell'affezione* al tempo stesso, stanno certamente *in rapporto alla attenuazione del germe stesso.*

3) Si elimina con tutta probabilità per i reni similmente al micrococco melitense, come provano i reperti culturali delle orine, tanto nell'uomo che negli animali.

***

Al prof. A. Zeri, Direttore dell'Istituto di Patologia Medica, vadano i sensi della nostra profonda gratitudine, per l'impulso dato ai presenti studi coi suoi consigli e con la sua autorità scientifica, e i nostri più vivi ringraziamenti al dott. Sala, Direttore dell'Ospedale di Ronciglione, per la cortese ospitalità e valida cooperazione nello studio della forma morbosa.

BIBLIOGRAFIA.

BESSON. *Technique bactériologique et sérologique.* Baillière, 1921.

BURNET E. *Recherches sur la fièvre méditerranéenne.* (Archives des Instituts Pasteur de l'Afrique du Nord, 1922).

FIESSINGER N. *La linfogranulomatosi inguinale subacuta o paradenolinfite suppurata benigna a forma setticemica.* Journal du praticien, 1922, n. 23.

SALA. Policlinico, Sez. Prat., 1922.

TRAMBUSTI. *La febbre mediterranea.* Palermo, Reber, 1908.

VANNI. *Studi sulla etiologia e patogenesi di una linfoadenite inguinale epidemica insorta in Ronciglione.* Riforma Medica, n. 19, 1922.

(FINE DEL VOLUME XXX, *Sezione Medica*).

Diritti di proprietà riservata. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel* POLICLINICO *o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

Roma, 1923 - Tip. Cartiere Centrali. L. Pozzi, ed. *resp.*